

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
FACULTE DE MEDECINE LYON-SUD

Année 1979 - N° 147

MALADIE DE BOURNEVILLE
CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE
A PROPOS DE 39 OBSERVATIONS

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 19 Avril 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Elisabeth DUBARRY épouse FONT

née le 26 Mai 1947

à BLIDA (Algérie)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON I

FACULTÉ DE MÉDECINE LYON-SUD

ANNEE 1966 - D¹ 26

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE
A PROPOS DE 39 OBSERVATIONS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE

A TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE - LYON

et soutenue publiquement le 19 Avril 1966

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

ÉLUISANT DUBARRY Jean-FRANÇOIS

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
FACULTE DE MEDECINE LYON-SUD

Année 1979 - N° 147

MALADIE DE BOURNEVILLE
CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE
A PROPOS DE 39 OBSERVATIONS

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 19 Avril 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Elisabeth DUBARRY épouse FONT

née le 26 Mai 1947

à BLIDA (Algérie)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON I
FACULTÉ DE MÉDECINE LYON-SUD

Année 1979 - N° 147

MALADIE DE BOURNEVILLE
CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE
A PROPOS DE 39 OBSERVATIONS



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 19 Avril 1979
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Elisabeth DUBARRY épouse FONT

née le 26 Mai 1947

à BLIDA (Algérie)

Président : Mr le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Mr le Professeur EL BAZ

Deuxième Vice-Président : Mr E. OUDIN, Maître Assistant

Troisième Vice-Président : Mlle A. ECHALLON, Etudiante

Secrétaire Général de l'Université : Mr J. RAMBAUD, Administrateur civil

Unités d'Enseignement et de Recherche (U.E.R.)

Faculté de Médecine GRANGE-BLANCHE : Mr le Professeur B. SALLE

Faculté de Médecine ALEXIS CARREL : Mr le Professeur R. MORNEX

U.E.R. de Médecine LYON NORD : Mr le Docteur J.P. NEIDHARDT, Maître de Conférences

Faculté de Médecine LYON SUD : Mr le Professeur J. NORMAND

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur C.A. BIZOLLON

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : Mr le Professeur A. MORGON

U.E.R. de Biologie Humaine : Mr J.P. REVILLARD, Maître de Conférences

U.E.R. d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur EPS

U.E.R. des Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques : Mr le Professeur P. PICARD

U.E.R. de Physique : Mr le Professeur J. DELMAU

U.E.R. de Chimie Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : Mr le Professeur R. GINET

U.E.R. des Sciences Physiologiques : Mlle le Professeur J.F. WORBE

U.E.R. de Physique Nucléaire : Mr le Professeur M. GUSAKOW

I.U.T.1: Mr le Professeur A. VILLE

I.U.T. 2 : Mr J. GALLET, Dictateur ENSAM

Observatoire de Lyon : Mr G. MONNET, Astronome Adjoint

U.E.R. de Mécanique : Mlle le Professeur G. COMTE-BELLOT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

FACULTE DE MEDECINE LYON SUD

PROFESSEURS TITULAIRES

Mrs AIMARD Gilbert	Neurologie
BRAILLON Georges	Anatomie
COLOMB Daniel	Dermatologie
GUILLEMIN Georges	Clinique Chirurgicale
LATARGET Michel	Clinique Chirurgicale
LOUISOT Pierre	Biochimie Générale et Médicale
MAYER Marcel	Cancérologie
MOLLARD Pierre	Chirurgie Infantile
NORMAND Jean	Cardiologie
NOTTER Armand	Gynécologie Obstétrique
PINET Edouard	Radiologie
ROBERT Jacques	Génétique Médicale
SITE Jean	Mathématiques - Statistiques - Informatique
TOLOT François	Médecine Interne - Médecine du Travail
VACHON Alphonse	Clinique Médicale - Maladies de l'Appareil Digestif

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mrs BOUVIER Maurice	Rhumatologie
GILLY Robert	Pédiatrie
LAPRAS Claude	Neuro-Chirurgie
MORET Robert	Biophysique
PERRIN-FAYOLLE Max	Pneumo-Phtisiologie
VIALIER-RAYNARD Jean	Bactériologie - Virologie
TERMET Hubert	Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire
TETE Roger	Médecine Interne

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mrs ARCHIMBAUD Jean Pierre	Urologie
BERARD Philippe	Chirurgie Générale
BERTRAND Jean Louis	Maladies Infectieuses
CABANAC Michel	Physiologie
CHAMPSAUR Gérard	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
CROISILLE Marc	Radiologie
DE VILLARD Régis	Neuro-Psychiatrie
DUBOIS Paul	Histologie
DUCLAUX Roland	Physiologie
HAGUENAUER Jean-Paul	O.R.L.
JEANNEROD Marc	Médecine Expérimentale
JOUVENCEAUX André	Hémobiologie
LAIR Jacques	Stomatologie
LEVRAT Roger	Médecine Interne
LOMBARD PLATET Roger	Séméiologie Chirurgicale
MICHEL Albert	Anesthésiologie
PALLARD Pierre	Séméiologie Médicale
REBOUILLAT Jacques	Chirurgie Générale
REVILLARD Jean-Pierre	Néphrologie
RICHARD Michel	Biochimie Générale et Médicale
ROCHET Michel	Anatomie Pathologique
THOULON Jean Marie	Gynécologie Obstétrique
TOUBOUL Paul	Cardiologie
TREPPON Christian	Hépto-Gastro-Entérologie
TRILLET Marc	Neurologie

A ERIC

A MES PARENTS

A MICHEL

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J.M. ROBERT

*Heureuse et fière d'avoir été son externe,
nous le remercions de l'enseignement clair et précis
qu'il nous a prodigué.*

*Nous lui exprimons notre reconnaissance
d'avoir accepté de nous confier ce travail et le prions
de trouver ici l'expression de notre profonde reconnais-
sance et de notre respectueux attachement.*

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur F. LARBRE

Il nous a fait l'honneur d'être notre juge. Nous le prions de trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur D. COLOMB

Nous lui sommes reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail ; nous le remercions de nous avoir autorisé l'accès aux dossiers de son service.

Monsieur le Docteur P. TROUILLAS

Il nous a fait l'honneur d'accepter de juger ce travail ; qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde gratitude.

Monsieur le Docteur H. PLAUCHU

Il nous a aidée à l'élaboration de ce travail ; qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé J. SAUTOT

Nous lui sommes reconnaissante de la confiance qu'il nous témoigne en nous acceptant comme élève auprès de lui ; qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

Madame le Docteur M.F. BOREL

Nous la remercions de la confiance qu'elle nous a témoignée et l'assurons de notre très respectueux attachement.

SCLEROSE TUBEREUSE

de

BOURNEVILLE

PREMIERE PARTIE : PRESENTATION

- A : Historique
- B : Embryo pathogénie - Définition
- C : Matériel et méthodes

DEUXIEME PARTIE : Les OBSERVATIONS

TROISIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE

1 - ETUDE DES ENTITES CLINIQUES.

A - Les signes cardinaux

- A 1 : signes cutanés
- A 2 : troubles neuropsychiques
- A 3 : calcifications intra-crâniennes
- A 4 : phacomatoses rétiniennes

B - Les formes cliniques

- B 1 : formes de début et formes selon l'âge
- B 2 : formes viscérales
- B 3 : formes frustes
- B 4 : formes de passage et associations,
entre les phacomatoses.

2 - DIAGNOCTIC - SURVEILLANCE - TRAITEMENT

- A : Diagnostic
- B : Surveillance
- C : Traitement

QUATRIEME PARTIE : ETUDE ANATOMO - PATHOLOGIQUE

A : Lésions cérébrales

B : Lésions cutanées

C : Lésions viscérales

D : Lésions rétinienne = LES PHACOMES

E : Données anatomo-pathologiques recueillies
au cours de cette étude.

CINQUIEME PARTIE : ETUDE GENETIQUE - CONSEIL GENETIQUE.

SIXIEME PARTIE : CONCLUSIONS.

PRESENTATION

A - HISTORIQUE

B - EMBRYO PATHOGENIE - DEFINITION

B 1 : Notions générales concernant les
PHACOMATOSES

B 2 : Caractères spécifiques de la sclérose
tubéreuse de BOURNEVILLE

B 3 : Nos hypothèses

C - MATERIEL et METHODES

C 1 : Motifs de la consultation et circonstances
de découverte

C 2 : Répartition des âges

C 3 : Mutations

C 4 : Conclusion

- H I S T O R I Q U E -

1880 : Description des premiers stigmates de la maladie par BOURNEVILLE (1840 - 1909) qui, au cours de l'autopsie d'un de ses jeunes patients idiot, épileptique, découvre les lésions cérébrales et rénales de la maladie sclérotubéreuse.

1890 : PRINGLE décrit les adénomes symétriques de la face.

1895 : HALLOPEAU et LEREDDE rapportent à la S.T.B. les signes cutanés décrits par PRINGLE en soulignant la coexistence de troubles psychiques et comitiaux.

1908 : VOGT puis BERG, en 1913, associent à la triade classique (adénome de PRINGLE, épilepsie et retard mental) les tumeurs rénales et cardiaques.

1911 : le terme d'EPILOIA est avancé par SHERLOCK.

1921 : VAN DER HOEVE nomme PHACOMES les taches rétiniennes et range la maladie dans l'ensemble des PHACOMATOSES.

1924 : Description des calcifications cérébrales par MARCUS.

1931 : Description des tumeurs péri-unguéales par KOENEN.

1935 : GOTTLIEB-LAVINE, DE DALSGAARD et NIELSEN observent et décrivent les lésions osseuses.

1951 : BORBERG définit la maladie de BOURNEVILLE comme étant une anomalie congénitale du développement, caractérisée par la présence de malformations de type tumoral au niveau de dérivés ectodermiques : cerveau, rétine, peau et de dérivés mésodermiques : notamment rein et coeur.

- EMBRYO - PATHOGENIE -

B 1 - NOTIONS GENERALES CONCERNANT LES PHACOMATOSES.

Au cours de l'embryogenèse, la différenciation et la réplication de chaque cellule résultent de la transmission d'une information donnée par un gène de structure, constitué par un A.D.N. spécifique support du matériel héréditaire (ANDRE).

La transmission de l'information génétique donnée par cet A.D.N. est assurée par un A.R.N. m, l'un et l'autre spécifiques de chaque amino acide et porteurs d'un code déterminé (ANDRE).

Ainsi se trouvent synthétisées les protéines dont la spécificité est assurée par l'ordre de fréquence des amino acides. Ces transcriptions se trouvent sous la dépendance de gènes régulateurs.

Tous ces gènes sont activés, dans le temps et dans l'espace, à des périodes embryo-génétiques précises, par des systèmes d'inducteurs spécifiques commandant une différenciation spécialisée (ANDRE).

L'organe ou tissu inducteur détermine la différenciation des ébauches réceptives par des transformations, des développements et des migrations progressifs, dont l'ordre chronologique et topographique est rigoureusement réglé.

Les causes perturbatrices sont celles qui président à toute mutation génique, qu'elles soient déterminées héréditairement dans le germe ou qu'elles résultent d'une altération acquise de certains gènes (mutation de novo). Ce sont celles qui perturbent la biosynthèse des protéines lors des premières mitoses, ou entravent certaines inductions (ANDRE).

Par ailleurs, la multiplicité des malformations observées suppose l'action d'un gène pathologique unique à caractère pléiotrope (DUREUX 1955), c'est-à-dire capable d'affecter plusieurs organes ou tissus en perturbant des chaînes de réactions identiques (ANDRE).

Ces notions générales s'appliquent aux phacomatoses et, plus particulièrement, à celle qui nous intéresse : la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE.

Existant en "puissance" avant la fin du 1er mois, les lésions vont se développer, non seulement au cours de la vie embryonnaire, mais encore après la naissance du fait de leur "potentiel prolifératif". Ce caractère singulier des phacomatoses reste encore mystérieux. Cependant, il est probable que certains groupes cellulaires subissent un arrêt de différenciation, à la faveur de troubles de l'induction et de perturbations dans les migrations cellulaires qui en résultent. Ces cellules pourront reprendre ultérieurement une certaine croissance plus ou moins lente, tardive, anarchique, et donner naissance aux manifestations blastomateuses des phacomatoses (KISSEL 1970).

B 2 - CARACTERES SPECIFIQUES DE LA SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE.

Dans la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE, tout semble intervenir entre la 3ème et la 4ème semaine de développement embryonnaire, lors de la différenciation des feuillets, l'effet pathogène touchant essentiellement l'ectoblaste au moment de la formation des crêtes neurales et tube neural (25ème jour).

Les anomalies anatomo pathologiques observées au niveau de l'encéphale (tubérosités, hétérotypies, tumeurs péri-ventriculaires, phacomés) permettent de supposer que l'atteinte génique se manifesterait lors de la migration et de la différenciation des neuroblastes et spongioblastes, à

à partir du tube neural, et plus précisément des cellules neuro-épithéliales. Ceci aurait pour conséquence la constitution de formations blastomateuses des ébauches gliales. Pour KISSEL, la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE est une spongioblastose centrale.

Les conséquences de la perturbation des interactions inductrices de l'organogénèse s'étendent de la simple dysplasie à la malformation.

Pour P. TROUILLAS (229), la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE comporte deux sortes d'hystodysplasies :

* l'une fixée, qui comporte deux sortes de troubles:

a) au niveau de l'encéphale, des troubles architectoniques majeurs au nombre de 3 :

- les nodules corticaux , qui contiennent de nombreuses cellules gliales dysplasiques, ainsi que des cellules géantes qui seraient, pour certains auteurs, des spongioblastes embryonnaires.
- les hétérotypies, qui sont des îlots de substance grise dans la substance blanche, contenant des neurones atypiques et des cellules géantes.
- les nodules des parois ventriculaires et les phacomies rétiniens, qui correspondent à une dysplasie du revêtement épendymaire, mêlée à diverses cellules gliales.

b) au niveau cutané, des troubles de la mélanogénèse qui correspondent aux taches achromiques et café au lait.

* les autres évolutives et constituées par :

a) une neurecto-dermose périphérique qui concerne :

- les adénomes de PRINGLE contenant des éléments fusiformes d'origine neurectodermique,
- les tumeurs de KOENEN, tumeurs fibro vasculaires mal connues.

b) une gliomatose nodulaire para ventriculaire :

Cette dysplasie peut dégénérer en "tumeurs centrales" intra ventriculaires qui sont des spongioblastomes ou astrocytomes à cellules géantes.

c) une apudomatose :

qui rend compte de certaines lésions viscérales considérées jusqu'ici comme sans unité et qui regroupe :

- des phéochromocytomes,
- des adénomes pancréatiques à cellules β insulino-sécrétantes,
- des tumeurs rénales à grosses cellules.

Il est à noter que l'ensemble de ces tumeurs dégénère rarement en tumeurs malignes.

B 3 - HYPOTHESES.

En novembre 1977, a été publié un article rapportant l'existence d'un facteur de croissance nerveuse (N.G.F.) qui est une protéine composée de 2 chaînes polypeptidiques de 118 amino acides. Cette protéine, nécessaire à la migration, croissance et viabilité des cellules ganglionnaires et des neurones sensoriels, a été localisée dans les glandes sous maxillaires de souris.

Le N.G.F. serait considéré comme un facteur trophique, transporté de façon rétrograde depuis l'axone vers le corps cellulaire du neurone où il exercerait son action.

- Il existe, par ailleurs, des récepteurs cellulaires du facteur de croissance nerveuse au niveau de nombreux tissus :

- des sites récepteurs de N.G.F. ont été découverts dans des cellules de neuroblastomes de souris et de mélanomes humains.

- la réponse au N.G.F. semble d'autant plus grande que le nombre de récepteurs occupés est important.

- Partant du principe de l'existence de ce facteur de croissance nerveuse, on peut imaginer que l'action du gène pathologique se manifeste par la synthèse, au sein d'îlots déterminés, de cellules neuro épithéliales d'un facteur de croissance anormal (qualitativement ou quantitativement). Ainsi, les spongioblastes et neuroblastes, issus de ces îlots cellulaires du fait d'une mauvaise induction, seraient incapables d'accéder à une migration et une différenciation normales. D'où la constitution d'îlots, au sein d'un tissu normal, de cellules blastomateuses.

Ces îlots subiraient, par la suite, les bouleversements structuraux engendrés par le développement cérébral et constitueraient ainsi, selon l'étage atteint : des tubérosités, hétérotopies, tumeurs péri ventriculaires ou phacomies.

En reprenant la théorie de TROUILLAS, on pourrait ainsi illustrer l'histodysplasie fixée.

En ce qui concerne l'histodysplasie évolutive, le mécanisme serait analogue à celui du fait du "potentiel prolifératif", caractère particulier aux phacomatoses, donner naissance aux différentes manifestations blastomateuses de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE, caractère commun à de nombreuses hétérotopies (tendance à la dégénérescence cancéreuse des cellules ayant subi un trouble de la persistance, chordomes, par exemple, ou de la migration).

Il est à noter, enfin, en ce qui concerne les différentes lésions viscérales, que celles-ci comportent, dans tous les cas, des anomalies vasculaires. On peut donc supposer que les manifestations blastomateuses viscérales, dans la S.T.B., seraient le résultat d'un trouble de l'induction des cellules tissulaires, à partir d'un réseau vasculaire anormal, lui-même résultant d'un trouble de l'induction dont l'étiologie relèverait d'un facteur protéinique analogue à celui décrit plus haut.

19

- MATERIEL et METHODES -

Cette étude porte sur 39 observations de malades atteints plus ou moins gravement de S.T.B., dont 20 sont de sexe masculin. Les 39 observations appartiennent à 27 familles examinées, pour la plupart, dans différents services hospitaliers de LYON.

C 1 - MOTIF DE CONSULTATION ET DE DECOUVERTE :

Dans 19 cas, le motif de consultation ou d'hospitalisation a été l'apparition de crises convulsives (1-3-5-6-7-8-10-11-¹²13-14-15-17-18-22-24-25-26-27).

- dans 1 cas, l'existence de troubles de comportement (2)
- dans 4 cas, un syndrome infectieux fébrile (4-9-19-21)
- dans 2 cas, l'apparition de troubles neurologiques (16-23)
- dans 1 cas, la découverte d'une tumeur du médiastin chez un enfant porteur, par ailleurs, de troubles neurologiques et du comportement (20).
- dans les 12 cas restants, il s'est agi d'observations de parents ou collatéraux de cas index, chez qui l'examen clinique a permis de révéler de façon formelle l'existence de l'affection (4A - 4B - 4C-~~4D~~-4E - 4F, 16A - 16B -16C-16D, 22A - 25 A).

C 2 - REPARTITION DES AGES :

Elle s'effectue, lors des observations, de la façon suivante :

- Enfants de moins de 10 ans : 26 cas
- Adolescents de 10 à 20 ans : 3 cas
- Adultes de plus de 20 ans : 10 cas.

C 3 - MUTATIONS.

Dans 27 familles examinées, 14 fois le proposant a été considéré comme isolé, donc comme une mutation de NOVO, soit 51,8 % des cas.

Sur les 13 familles restantes, hormis les 13 observations concernant le proposant, le diagnostic de S.T.B. a été porté de façon formelle dans 21 cas chez les collatéraux et parents, et fortement suspecté dans 30 autres cas.

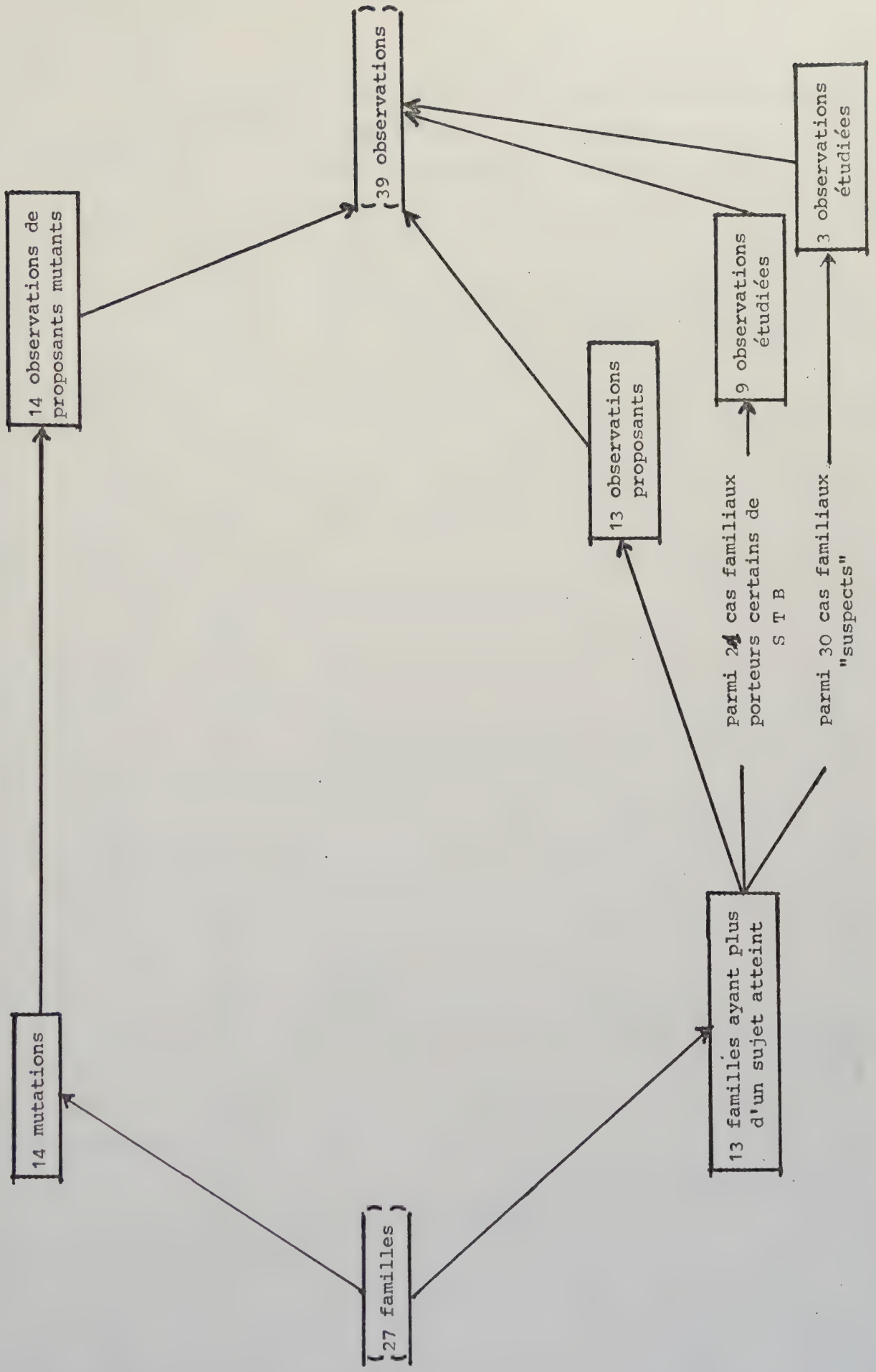
Parmi les 21 cas porteurs de l'affection, 9 ont fait l'objet d'une observation (que nous rapportons) au cours d'une consultation ou d'une hospitalisation.

Parmi les 30 "suspects", 3 ont fait l'objet d'une observation hospitalière ici rapportée, observation qui n'a pu permettre de confirmer ou non la présence de l'affection.

C 4 - CONCLUSION :

Au cours de cette étude portant sur 27 familles, le diagnostic de S.T.B. a pu être porté dans 48 cas, parmi lesquels 36 ont fait l'objet d'une observation ici rapportée, et le diagnostic a été fortement suspecté, mais non confirmé dans les 30 Cas, dont 3 sont ici relatés.

(cf. tableaux ci-joints).



(	:	:	proposant	:	:
(	:	:	d'1 cas	:	COLLATERAUX
(	FAMILLES:	MUTATIONS:	:	:	COLLATERAUX
(	:	de Novo :	familial :	PARENTS ATTEINTS	PARENTS SUSPECTS
(	:	:	:	:	:
(	1	:	(1)	:	:
(	:	:	:	:	:
(	2	:	(2)	III 7	II 4 - I 5 - I 6
(	:	:	:	:	:
(	3	:	(3)	III 1	II 2 - I 3 - I 4 - I 5
(	:	:	:	II 2 - II 3 - I 3	II 1 - II 4 - II 6
(	4	:	(4)	(4c) (4d) (4a)	(4b) (4e) (4f)
(	:	:	:	:	:
(	5	:	(5)	:	:
(	:	:	:	:	:
(	6	:	(6)	:	:
(	:	:	:	:	:
(	7	:	(7)	:	:
(	:	:	:	:	:
(	8	:	(8)	:	:
(	:	:	:	:	:
(	9	:	(9)	III 2 - II 4	:
(	:	:	:	:	:
(	10	:	(10)	:	:
(	:	:	:	:	:
(	11	:	(11)	:	:
(	:	:	:	:	:
(	12	:	(12)	:	III6 - III2 - II2 II4 I1
(	:	:	:	:	:
(	13	:	(13)	:	:
(	:	:	:	:	:
(	14	:	(14)	I 4	I 2 - I 3
(	:	:	:	:	:
(	15	:	(15)	:	:
(	:	:	:	III4, III6, II2, II6	III 2 - I 7
(	16	:	(16)	(16c) (16d) (16b) (16a)	:
(	:	:	:	:	:
(	17	:	(17)	:	:
(	:	:	:	:	:
(	18	:	(18)	:	:
(	:	:	:	:	:
(	19	:	(19)	:	:
(	:	:	:	:	:
(	20	:	(20)	:	:
(	:	:	:	:	:
(	21	:	(21)	:	II 1
(	:	:	:	III 3 - I 1	:
(	22	:	(22)	(22a)	III4
(	:	:	:	:	:
(	23	:	(23)	III2, II4, I5, J6	II1
(	:	:	:	:	:
(	24	:	(24)	IV 5	III1, III2, III8, II6, II8, I3, II9
(	:	:	:	III 1	:
(	25	:	(25)	(25a)	:
(	:	:	:	:	:
(	26	:	(26)	:	:
(	:	:	:	:	:
(	27	:	(27)	I 3	II 1

I 1 : place occupée dans généalogie correspondante.

(1) : Numéro de l'observation.

DEUXIEME PARTIE : LES OBSERVATIONS.

Identité et provenance des cas index

Antécédents

Histoire clinique

Généalogie

(1) ALB.... Carmen

Service du Professeur LARBRE

Née le 08.09.1964

Dossier N° F 1048 TP

Enfant hospitalisée à l'âge de 1 mois dans le service du Professeur LARBRE, pour crises convulsives, tachycardie paroxysmique et insuffisance cardiaque.

ANTECEDENTS : 4ème enfant d'une fratrie de 4 (les 3 autres sont en bonne santé).
Naissance normale.

A 1 Mois : Développement psycho-moteur normal
(P = 3,9 kg - T = 54 cm - PC = 38,5 cm - PT=35 cm)
Souffle méso-cardiaque systolique à l'auscultation.

- . E.C.G. : WOLFF PARKINSON WHITE
- . FOND D'OEIL : Papilles normales
Nombreux dépôts pigmentés à la périphérie de l'oeil gauche, à type de petits naevus.
- . E.E.G. : Quelques signes épileptogènes se projetant au niveau des régions postérieures de l'hémisphère gauche.

A 5 mois : L'enfant est réhospitalisée pour des Spasmes en flexion et régression psychomotrice.

- . E.E.G. : Hypsarythmie nécessitant la mise en route d'un traitement hormonal (A.C.T.H.)
Amélioration clinique et électrique après un mois de traitement ; seuls persistent quelques signes irritatifs prédominants à droite.

. TRAITEMENT : GARDENAL - ZARONTIN - MYSOLINE

L'enfant est ensuite placée en maisonnette où l'on note que le développement psycho-moteur est stagnant et même régressif (à 15 mois, développement psycho-moteur de 6 - 7 mois).

- A 5 ans : L'enfant présente :
- une comitialité
 - un très gros retard psycho-moteur
 - des taches achromiques disséminées sur la racine des membres et le tronc, ces taches seraient apparues à l'âge de 2 ans.
 - un adénome sébacé du visage.
 - une plaque "peau de chagrin" à la partie antéro-inférieure du thorax gauche.
 - une tache "café au lait" à la commissure labiale gauche
 - de nombreux molluscums pendulum au niveau du cou et de la région sous mentonnière

FOND D'OEIL : normal

RADIO DU CRANE : quelques calcifications intra-crâniennes médianes.

CONCLUSION : Il s'agit d'une forme grave de la maladie avec triade symptomatique.

L'enquête génétique conclut à une mutation nouvelle.

(2) AUB....Alexandre
Né le 07.12.1971

Service du Professeur GILLY
Dossier n° 6456

Enfant âgé de 2 ans 1/2, adressé par le Docteur NICOLAS dans le service du Professeur GILLY, pour troubles du caractère, avec le diagnostic de S.T.B.

ANTECEDENTS : Naissance à terme. APGAR 10
Développement psycho-moteur normal.

En mai 1974

Examen clinique : enfant nerveux
pas de comitialité
développement psycho-moteur normal (Q I à 80)

Signes cutanés : adénomes sébacés du sillon nasogénien et du front apparus à la naissance.
Taches achromiques sur le dos, la face postérieure de la cuisse droite, et le ventre.
Taches "peau de chagrin" sur les fesses (gauche et droite).
Molluscum pendulum au niveau du cou, de la nuque et de la racine de la cuisse droite.

E.E.G. : Tracé normal à l'état de veille ; par contre, organisation un peu anormale des rythmes au cours du sommeil sans véritable anomalie épielptogène.

FOND D'OEIL : anomalies de type phacome juxta papillaire de l'oeil droit.

RADIO DU CRANE : calcifications intra-crâniennes.

RADIO DU SQUELETTE : normale

RADIO PULMONAIRE : normale

U.I.V. : normale

TRAITEMENT : GARDENAL - MELLERIL

En juin 1975 : Comportement normal
Pas de comitialité
Insomnie
Extension des adénomes sébacés.

RADIO DU CRANE : augmentation des calcifications intra-
crâniennes.
Légère distension des sutures.

E.E.G. : Petit point temporal droit sans valeur
localisatrice.

FOND D'OEIL : Inchangé.

En décembre 1976 : Pas de convulsion
Insomnies
Noevis achromiques lancéolés diffus
Molluscum pendulum plus nombreux

E.E.G. : pas d'anomalie

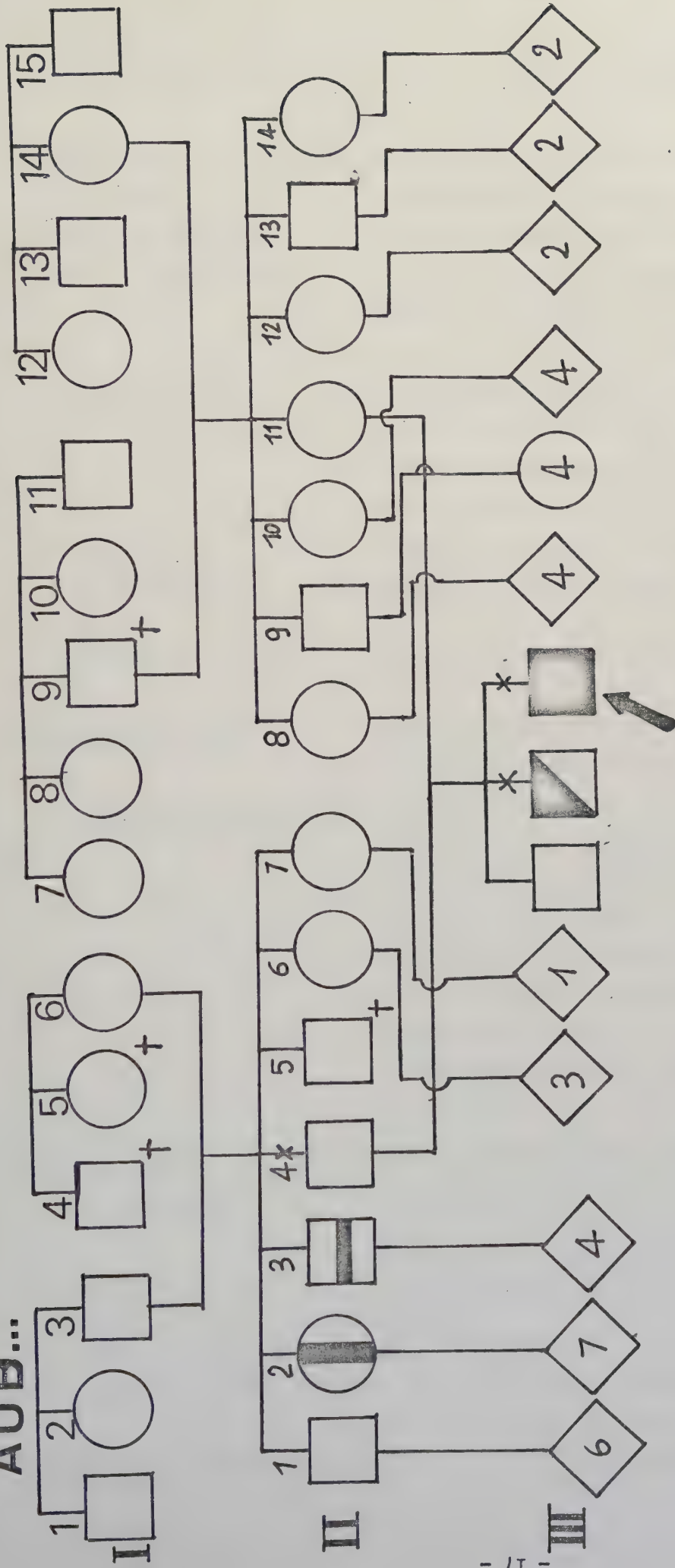
TRAITEMENT : GARDENAL

SCINTIGRAPHIE CEREBRALE : Normale

CONCLUSION : S.T.B. à manifestations surtout cutanées.

ENQUETE GENETIQUE : Effectuée dans le service du Professeur
ROBERT, elle révèle l'existence certaine
d'un autre cas dans la famille : le deu-
xième garçon présente, dans le dos, des
leucodermes typiques de la S.T.B.
Par ailleurs, le père est porteur d'un
neurofibrome de la paupière supérieure
gauche, petite tumeur pédiculée qui exis-
tait chez sa mère, porteuse d'angiomes
retrouvés chez la soeur de celle-ci.

AUB...



(3) AUD Christian Service du Professeur LECUIRE
Né le 09.06.1963 Dossier n° 8903

Enfant de 7 ans, adressé par le service du Professeur GIRARD pour crises comitiales et hémiparésie droite.

A partir de MAI 1970 : repli de l'enfant sur lui-même, diminution du tonus.

A partir de JUILLET 1970 : Apparition des premières crises comitiales à raison de 6 à 10 crises par jour, entrecoupées de période de sommeil.

A L'EXAMEN : hémiparésie droite flasque
hémiparésie faciale
incontinence anale, énurésie diurne et nocturne

E.E.G. : diminution de l'activité cérébrale

FOND D'OEIL : papilles pâles, flou important

Q.I. : 60

RADIO DU CRANE : Pas de calcification

En octobre 1970 : Intervention neuro-chirurgicale pour H.I.C. (Hypertension intra-crânienne).

Anatomo-pathologie: GLIOME, à la fois spongioblastique et astrocytaire, extrêmement infiltrant, remarquable par la présence de cellules disséminées, portant d'énormes monstruosités nucléaires.
Cette tumeur ressemble aux tumeurs intraventriculaires de la S.T.B.
Suites opératoires simples. Disparition des crises.

En avril 1971 : Réintervention pour récurrence tumorale.

A L'EXAMEN : Adénome de PRINGLE sur le visage
Tache "peau de chagrin"

E.E.G. : Important ralentissement hémisphérique gauche.

FOND D'OEIL : Pas de phacome.

ARTERIOGRAPHIE CEREBRALE : réaction majeure de la lésion ventriculaire.

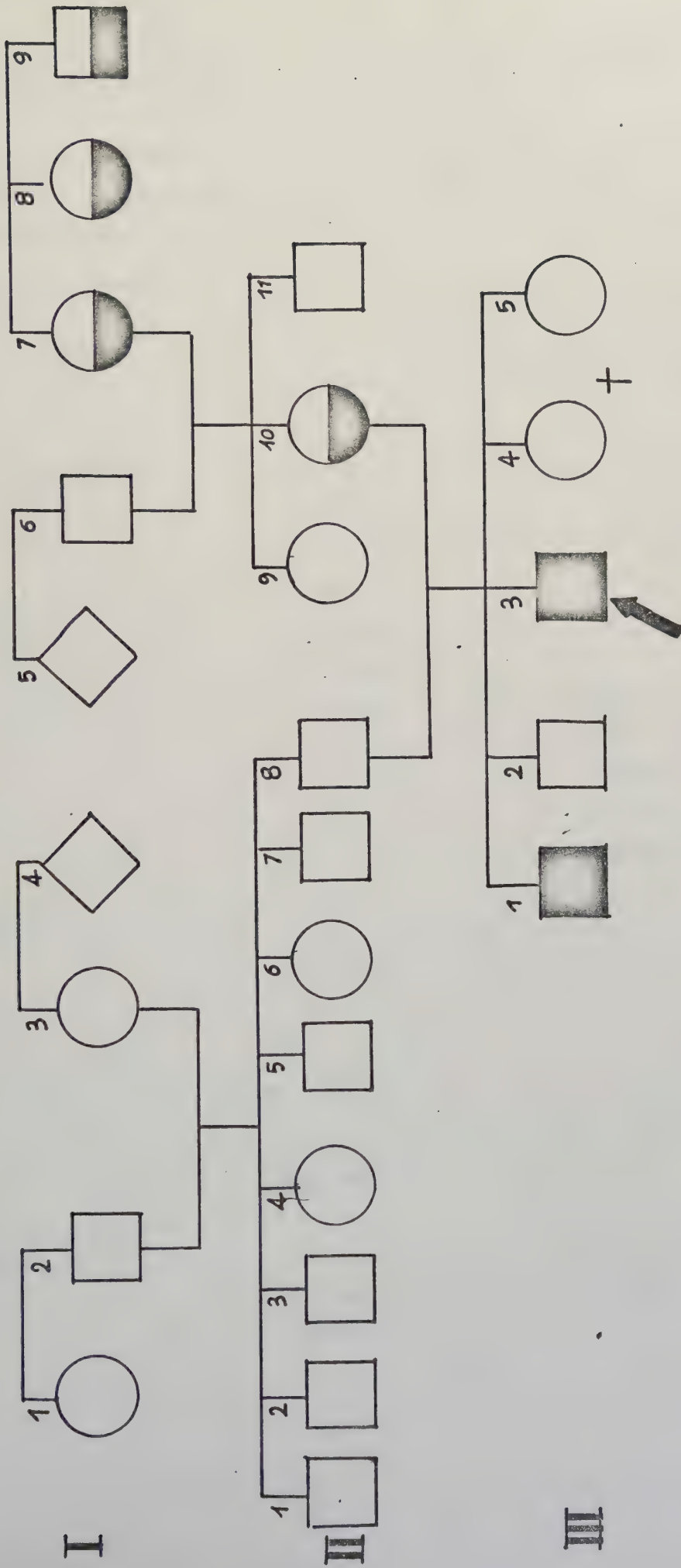
CONCLUSION : Forme complète de S.T.B. à prédominance neurologique.

ETUDE GENETIQUE : L'enquête génétique, effectuée dans le service du Professeur ROBERT (HD), permet de découvrir qu'il s'agit d'un cas familial de S.T.B. En effet :

- un frère retardé mental et porteur d'adénomes sébacés.
- une soeur est décédée de cause inconnue à l'âge de 2 mois.
- la mère est suivie à l'hôpital du Vinatier pour instabilité psychique.
- la grand-Mère maternelle, la soeur et le frère de celle-ci, sont débiles ou retardés mentaux.

SCH..

AUD ...



(4) BEL ... Noria
Née le 19.02.1969

Service du Professeur FRANCOIS
Dossier N° F 8346

Après une naissance normale, l'enfant est hospitalisée à l'âge de 1 mois pour pneumopathie et gastro entérite aiguë. Traitement antibiotiques. Suites simples.

Cinquième enfant d'une fratrie de 7.

A cinq mois : Réhospitalisation pour convulsions à type de spasmes en flexion au décours d'une otite fébrile.

A L'EXAMEN Ne tient pas sa tête - otite
Paracentésée
Pas de signes cardio-pulmonaires

FOND D'OEIL Normal

RADIO DU CRANE Normale

E.E.G. Hypsarythmie

TRAITEMENT Pendant 21 jours : HYDROCORTISONE
(10mg/kg/24h)

ALEPSAL
qui améliorent les
signes de l'E.E.G.

A sept mois : Aspect cushinoïde (TA:9)
Ebauche de station assise
Retard moteur

FOND D'OEIL : normaux
ELECTRORETINOGRAMME

Arrêt du traitement cortisonique
: Strabisme

A DEUX ANS : L'enfant est à nouveau réhospitalisée pour pneumopathie bilatérale hyper-fébrile.

RADIO PULMONAIRE : pneumopathie bilatérale avec surcharge
hilaire droite.

L'enfant est tout à fait normale, mais
marche à un QD à 69.

E.E.G. à peu près normal.

A TROIS ANS : Apparition d'une éruption sur le visage
à type d'adénome de PRINGLE.

Crise convulsive hyperthermique au
décours d'une pharyngite.

E.E.G. Normal

A SEPT ANS : Réhospitalisée pour pneumopathie.
N'a pas présenté de nouvelles crises
convulsives après l'arrêt du traitement.

SIGNES CUTANES : 2 taches achromiques dans le dos et une
tache sur la ligne axillaire droite et
sur le bras gauche.
Mèches décolorées
Tumeur du bord unguéal (tumeur de KOENEN)
Adénome de PRINGLE

E.E.G. Tracé régulier

Scintigraphie cérébrale : normale

Radio du crâne : normale

Hypsarythmie guérie sans séquelles,
semble-t-il.

A l'occasion de l'enquête génétique,
découverte de nombreux cas familiaux
présentant, pour certains, des tableaux
incomplets de S.T.B.

* Le père (4A): (Pr. THIVOLET) : Présente des stigmates de S. T.B.
avec :

Noeuvus achromiques diffus de l'é-
paule gauche et de la région tho-
racique antérieure gauche.

Plaque achromique lancéolée du
tronc.

Plaque "peau de chagrin" dans la région lombaire.

Tumeurs de KOENEN sur 2ème, 4ème orteil gauche et sur le 3ème doigt droit.

Adénome de PRINGLE sur le visage. Plaque de poliose (mèche décolorée) dans le cuir chevelu.

FOND D'OEIL : Normal

* Une soeur FATIMA (4F) née le 01.10.1970, aurait présenté une crise convulsive à 15 mois, au cours d'une rhino-pharyngite.

Hospitalisée à plusieurs reprises dans le service du Pr. MONNET pour épisodes infectieux (Dossier N° M 12891).

RADIO PULMONAIRE : Petite image hilare droite

* Une soeur MALIKA (4B), née le 17.07.1964 : hospitalisée à 1 an pour pneumopathie et rougeole à forme purpurique.

RADIO PULMONAIRE : Images hilaires droites suspectes

A 6 mois : crises convulsives, traitées à l'ALEPSAL (service du Pr. FRANCOIS - Dossier n°FR 2029).

* Un frère MOHAMED (4C), né le 12.06.1965 : hospitalisé une première fois à 2 mois pour gastro entérite, puis une seconde fois à 15 mois, pour crise convulsive généralisée (service du Pr. MONNET - dossier M 2244).

E.E.G. : Tracé proche d'hypsarythmie

TRAITEMENT : ACTH 100 mg / J puis DIHYDAN - GARDENAL 7,5 CG/J

COEFFICIENT DE DEVELOPPEMENT : 70 - Développement psychomoteur subnormal.

FOND D'OEIL : Normal

ARTERIOGRAPHIE (Dr DUQUESNEL) : De face, l'image est normale. De profil, il existe sur le temps capillaire une petite tache un peu plus vascularisée

au niveau de la vallée sylvienne, mais cette tache isolée n'a vraisemblablement pas de valeur diagnostic.

En conclusion : artériographie normale.

En juillet 1976, soit à l'âge de II ans, l'enfant présente :

Un strabisme

Quelques taches dépigmentées dans le dos et des tumeurs de KOENEN.

RADIO DU CRANE

: pas de calcification

FOND D'OEIL

: à droite, plaques jaunâtres dans la rétine nasale.

Aspect non tumoral.

Instabilité psychomotrice nécessitant un placement en IMP.

* Une soeur QUARDA (4D), née le 12.05.1966 : hospitalisée à l'âge de 3 ans dans le service du Pr. FRANCOIS (dossier N° F 15144) pour crises convulsives hyperthermiques à type de S.E.F. Elle aurait présenté une première crise à l'âge de 1 an.

E.E.G. : Normal

TRAITEMENT : GARDENAL

A SEPT ANS : Nouvelle hospitalisation pour surinfection bronchique.

RADIO PULMONAIRE : calcifications adéno bronchiques sus-hilaire gauche.

A L'EXAMEN : hypotrophie majeure
Tache dépigmentée sur la joue droite, l'abdomen, et le dos.

RADIO DU CRANE : normale

* Une soeur SONIA (4E), née en 1968, qui présenterait une tache achromique sur le front.

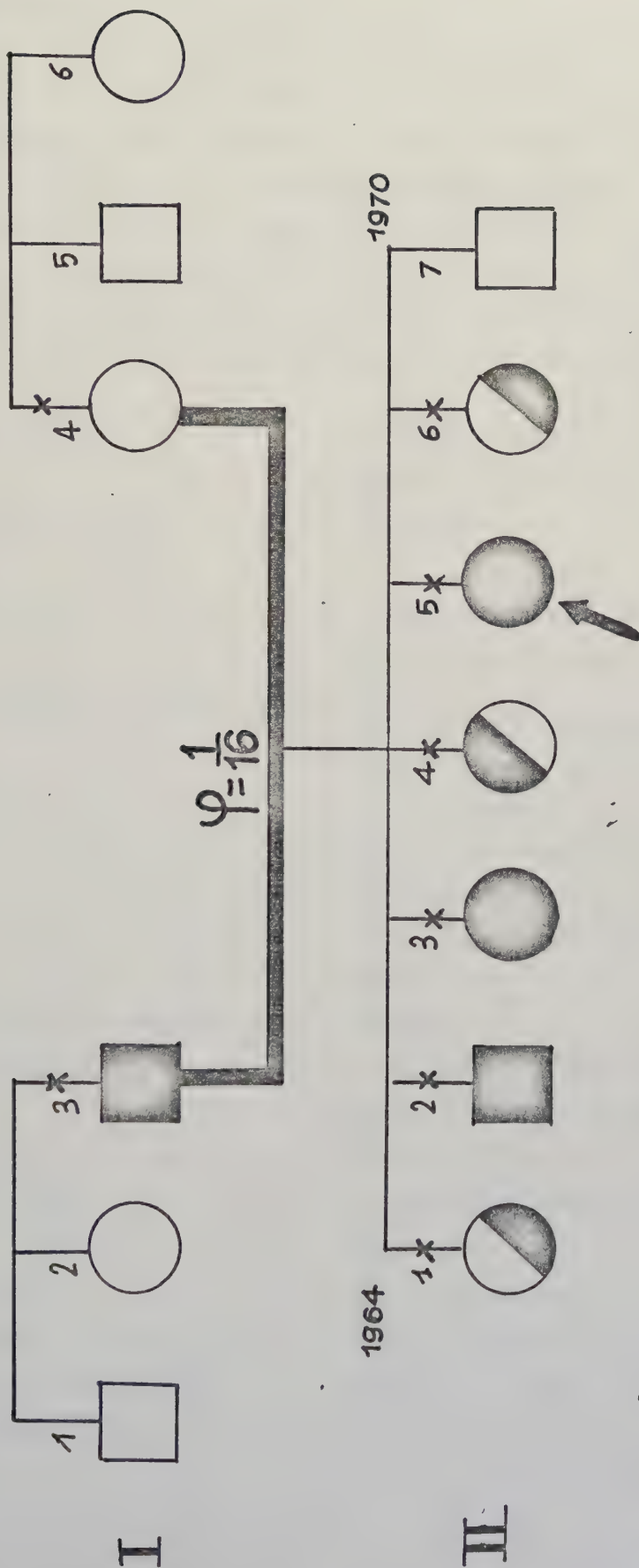
En somme, 4 cas à forme complète (4 - 4A - 4C - 4D)

3 cas de formes incomplètes (4B - 4E - 4F)

Pas de gros retentissements psycho-moteurs.

S.E.F. = spasmes en flexion

BEL..



signes cutanés isolés

« convulsions » – épilepsie

forme complète

(5) BOG ... Yves
Né le 26.II.1961

Docteur COURJON
Docteur BEAUPERE

Premier enfant d'une fratrie de 2, qui a présenté, à l'âge de 7 mois, à la suite d'une vaccination (3° injection de vaccicoq), des S.E.F. Le diagnostic posé est celui d'une hypsarythmie avec à l'E.E.G., des pointes de haut voltage dans la région rolandique gauche, nécessitant un traitement hormonal (ACTH) pendant 3 mois, puis anticomitial (DIHYDAN - GARDENAL).

Par la suite, devant la récurrence des crises, le traitement cortisonique est repris et maintenu jusqu'à l'âge de 2 ans 1/2 où celui-ci est arrêté sans réapparition de crises.

A TROIS ANS 1/2 : Développement subnormal
Enurésie
TRAITEMENT : ALEPSAL

A SIX ANS : L'enfant parle couramment et ne présente qu'une crise comitiale par mois.

L'EXAMEN CUTANE OBJECTIVE :

Un adénome sébacé de la région médio-faciale qui serait apparu à l'âge de 1 an environ.

Des naevi achromiques sur les membres inférieurs.

Des tumeurs de KOENEN au niveau des pieds.

RADIO DU CRANE : Normale

CARYOTYPE : 7 Mitoses présentent au moins un break (une mitose comporte au moins quatorze anomalies)

A SEPT ANS : Le retard psycho-moteur est important.
(QD = 60)

E.E.G. Pas d'anomalie

FOND D'OEIL Pas d'anomalie, pas de phacome.

RADIO DU CRANE Macro ou hydrocéphalie.

TRAITEMENT DENITRINURIDE probablement à l'origine d'une gingivite hypertrophique.

CONCLUSION : Forme grave de S.T.B.

ETUDE GENETIQUE : permet de découvrir que :

- le père est porteur d'un naevus atypique (type SUTTON) à la cuisse (Dr. MOULIN).
- la mère et la grand-Mère ont un psoriasis.
- un frère présente des troubles des lipides.

S.E.F. = spasmes en flexion

(6) BOS ... Jacques
Né le 20.01.1945

Service du Professeur DECHAUME
Dossier n° 2I-208 H

Enfant de 16 ans, hospitalisé dans le service pour détérioration mentale associée à une comitialité.

ANTECEDENTS

: Développement normal, scolarité normale jusqu'à l'âge de 12 ans, puis baisse progressive du développement psychomoteur correspondant à l'apparition simultanée de crises comitiales.

A 12 ANS

: Crises comitiales de type adverbif puis généralisées, devenant de plus en plus fréquentes malgré le traitement entrepris. Les crises comitiales auraient été déclenchées par une vaccination anti-typhique.

A 16 ANS

: Importante régression psychique (QI = 48)
Coefficient de détérioration 28 %

A L'EXAMEN

: Adénome sébacé du visage symétrique
Naevi pigmenté
Plaques "peau de chagrin" au niveau lombaire et frontal.

FOND D'OEIL

: Volumineuses druses de la papille des deux côtés.

RADIO DU CRANE : normale

RADIO DU SQUELETTE: normale

RADIO PULMONAIRE : normale

E.C.G. : normal

P.E.G. : normal

CONCLUSION :

: S.T.B. d'apparition tardive se manifestant essentiellement par des troubles neuro-cutanés.

ETUDE GENETIQUE

: L'enquête génétique effectuée dans le service du Pr. ROBERT (HD) conclut à une mutation nouvelle chez cet enfant qui est le 3ème d'une fratrie de 4.

(7) BOY ... Evelyne
Née le 08.08.1959

Docteur BEAUPERE
Docteur COURJON
Docteur COLOMB

Enfant ayant présenté, dès l'âge de 3 mois, des crises comitiales qui auraient cédé à l'âge de 4 ans sous traitement anti-comitial: ZARONTIN - ALEPSAL.

Premier enfant d'une fratrie de 2.

A SIX ANS

: Absence de crise depuis 2 ans sous traitement anticonvulsivant (ZARONTIN-ALEPSAL). Instabilité psychomotrice associée à un léger retard psycho-intellectuel.

A L'EXAMEN

: Adénome sébacé symétrique de la face, sur les joues, la paupière droite et le front. Taches achromiques au niveau du dos, de la région lombaire, du bras, de la cuisse et du pied.

Naevus verruqueux à la partie gauche du cou.

FOND D'OEIL

: Pas de phacome.

RADIO DU CRANE

: Pas de calcification, mais un épaississement de la table interne de l'os.

A NEUF ANS

CARYOTYPE

:
Quelques cassures chromosomiques.

A DIX ANS

CARYOTYPE

RADIO DU CRANE

:
Augmentation du nombre des cassures
Apparition de calcifications intracérébrales.

A QUATORZE ANS

: Puberté, caractères sexuels secondaires normaux.

Apparition d'une "peau de chagrin" lombaire.

FOND D'OEIL

Normal

E.E.G.

Sensibilité anormale à la lumière provoquant des PO bioccipitales et secondairement diffuses.

RADIO DU CRANE : Agénésie des sinus frontaux
RADIO DU SQUELETTE : Normale, en dehors d'une discrète zone
claire sur la partie distale de la
métaphyse du I^o métacarpien droit.

CONCLUSION : Epiloïa évoluant progressivement vers
une débilité moyenne. Enfant placée
dans un I.M.P. à Caluire.

ETUDE GENETIQUE : L'enquête génétique faite dans le ser-
vice du Pr. ROBERT (HD) conclut à une
mutation nouvelle chez cet enfant, aînée
d'une fratrie de 2.

(8) BRU ..., Karine
Née le 16.01.1971

Service du Professeur LARBRE
Dossier N° 3102

Enfant de 15 mois hospitalisée dans le service pour hypsarythmie.

A L'EXAMEN

: hypotonie axiale - retard psychomoteur.

Adénomes sébacés sur les joues.

Taches achromiques à la racine de la cuisse droite face interne et face antérieure de la jambe droite.

Taches "café au lait" frontales droites.

Taches mélaniques pariétales droites.

FOND D'OEIL

: Normal

RADIO DU CRANE

: Turicéphalie, mais pas de calcification.

U.I.V.

: Normale

ETUDE GENETIQUE

: L'enquête génétique faite par le Dr. GUIBAUD conclut à une mutation nouvelle bien qu'une cousine de la mère présente, depuis l'âge de 3 ans, des crises convulsives.

(9) CHA ... Jacqueline
NEE LE 21.10.1944

Service du Professeur GASTAUD
" du Professeur LECUIRE
" du Professeur GONIN
" du Professeur MIKAELOFF

A l'âge de 28 ans, est adressée par le Dr. ROUX (Hyères) dans le service du Pr. GONIN pour syndrome infectieux au long cours sur cardiopathie valvulaire.

ANTECEDENTS PERSONNELS

: 3ème d'une fratrie de 4
Comitialité apparue à l'âge de
1 an 1/2, traitée par GARDENAL,
Valvulopathie (IA + RA) découverte
à l'âge de 3 ans.

A L'AGE DE 27 ANS

: Est hospitalisée dans le service
du Pr. LECUIRE pour comitialité
grave à type de grand mal.

A L'EXAMEN

: Adénome de PRINGLE sur le visage,
qui serait apparu à la puberté.
Taches achromiques au niveau des
deux membres inférieurs .
Tumeur de KOENEN du 4ème orteil.
Angiome du 4ème orteil.

FOND D'OEIL

: Oeil droit : taches pigmentées en
chapelet, en nasal.
Oeil gauche : phacome.

P.E.G.

: Importante dilatation ventriculaire
bilatérale, prédominant à gauche,
qui explique vraisemblablement à
elle seule la déviation du septum
de la gauche vers la droite, d'au-
tant que le 3ème ventricule, lui,
est gros et bien médian.

LES TOMOGRAPHIES

: Permettent de mettre en évidence
les trous de MONRO, le gauche étant
nettement plus large. A droite, on
note une petite image très dense,
ronde, de 2 ou 3 mm qui se situe au
bord externe du trou de MONRO.

Par ailleurs, dilatation des citernes de bas
Au total : atrophie sous corticale
prédominante à gauche.

E.E.G.

pas d'anomalies

E.F.R.

normale

U.I.V.

normale

A L'AGE DE 28 ANS

: Est hospitalisée dans le service
du Pr. GONIN pour syndrome infec-
tieux au long cours ayant débuté
peu de temps après la P.E.G. et
qui s'accompagne d'une spléno-
hépatomégalie. Il s'agit, en fait,
d'une endocardite infectieuse sur
valvulopathie, probablement congé-
nitale.

Mise en place d'une prothèse de
BJORK en janvier 1973 par le Pr.
MIKAELOFF. Bonnes suites opéra-
toires.

COMPTE RENDU OPERATOIRE :

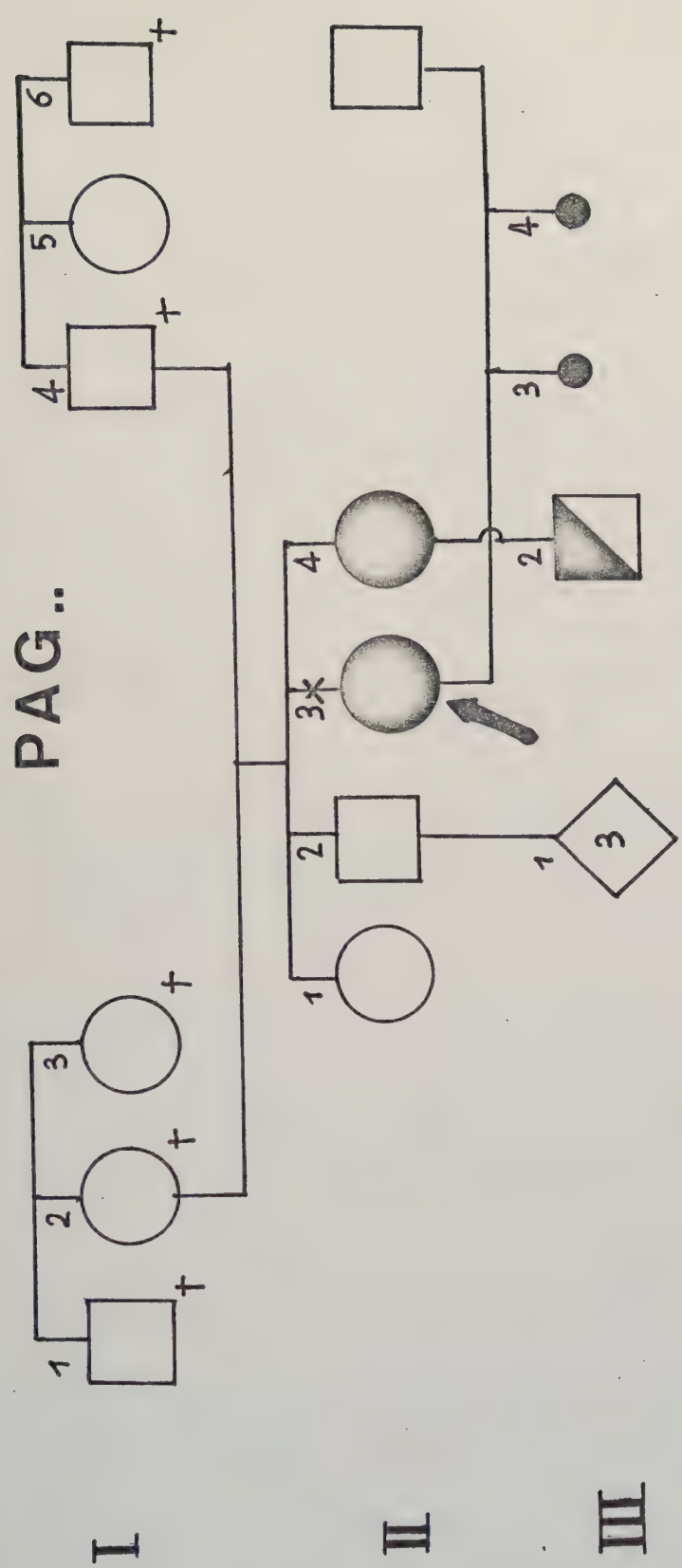
Myocarde très altéré, aspect blan-
châtre, scléreux. Ventricule gauche
très dilaté.

Aorte ascendante très dilatée, de
bonne qualité sur sa face antérieure,
dilatation du sinus vasalva droit.
Coronaire droite très volumineuse.
I.A. massive avec valvule tricuspide.
Valve coronaire gauche détruite.
Végétations sur la grande valvule
mitrale.

L'anévrisme du sinus de Vašalva est
d'origine congénitale.

Forme en entonnoir de l'aorte ; mise
en place d'une prothèse de BJORK.

PAG..



forme complète

signes cutanés isolés

Suites opératoires simples.

15 jours après, embol splénique et coronarien.

L'enquête génétique , faite en 1973, dans le service du Pr.ROBERT, semble révéler une forme familiale de S.T.B.

Une soeur présente : des tumeurs de KOENEN

une tache "café au lait" au niveau de
l'avant-bras

Un molluscum pendulum au niveau du cou

Des adénomes sébacés du visage.

Son fils : Serait porteur de nombreux noevi pigmentés
dans le dos.

Nous n'avons pas d'autres renseignements concernant les ascendants actuellement décédés ; par contre, le proposant a eu
2 IVG thérapeutiques.

(10) CLA ... Ghislaine
Née le 01.08.1967

Service du Professeur BETHENOD
Dossier N° 6061

Enfant hospitalisée dans le service à l'âge de 10 mois pour épilepsie grave à type de S.E.F., apparue au décours d'un épisode fébrile, sans aspect d'hypsarythmie à l'E.E.G.

ANTECEDENTS

: Naissance normale ; c'est le 4ème d'une fratrie de 4.
Développement psycho-moteur normal jusqu'à l'âge de 5 mois, âge auquel la mère constate l'apparition de mouvements saccadés de la tête et des bras, ainsi qu'un regard absent ; par ailleurs, l'enfant se sert mal de sa main droite.

A 10 MOIS

: Hémiparésie droite.
Légère macrocéphalie.
S.E.F.
Pas d'arriération mentale.

FOND D'OEIL

: Petite plaque arrondie jaunâtre, non pigmentée ; Phacome ?

E.E.G.

: Tracé très intensément perturbé avec décharges épileptogènes constantes. L'aspect n'est pas tout à fait celui d'une hypsarythmie mais du point de vue traitement, l'enfant doit être considérée comme telle.
Echo en place.

RADIO DU CRANE

: Pas de calcification, mais empreintes assez marquées.

DERMATOGLYPHES

: Paumes normales, nombreuses boucles cubitales digitales.

TRAITEMENT

: HYDROCORTISONE et MYSOLINE.

A 1 AN : Forte suspicion d'un processus atro-
phique gauche (déficit du membre supé-
rieur droit, pied droit plus ballant).

E.E.G. : Très ralenti dans son ensemble.

A 16 MOIS : Bons progrès ; propreté le jour.

TRAITEMENT : GARDENAL et ZARONTIN.

A 3 ANS : Les spasmes en flexion ont pratiquement
disparu sous traitement.

A 7 ANS : Apparition de multiples adénomes de
PRINGLE.
Pas de tumeur de KOENEN.

RADIO DU CRANE : Normale

RADIO DU SQUELETTE : Normale

CONCLUSION : Il n'a pas été retrouvé de cas semblables dans
la famille et l'enfant a , semble-t-il, un dé-
veloppement psycho-moteur normal.

S.E.F. = spasmes en flexion

(11) DEP... Denise
Née le 05.09.1954

Service du Professeur GIRARD

9ème enfant d'une fratrie de 13 dont 8 survivants; Denise a 5 ans lorsqu'elle est adressée par le Docteur DANJOU (MACON) pour crises comitiales à type de crises toniques, puis cloniques du membre inférieur gauche, puis extension au membre supérieur gauche.

A L'EXAMEN : Crises BRAVAIS JACKSONIENNE gauches surtout crurales d'installation récente avec BABINSKI résiduel (Docteur GARDE).

EXAMEN CUTANE : Normal

EXAMEN PULMONAIRE : Normal

FOND D'OEIL : Normal

E.E.G. : activités lentes dans les régions postérieures et fragilité des structures sous corticales.

A 6 ANS : Nouveau séjour pour aggravation de l'état ; 5 à 6 crises par jour.

On note un petit syndrome pyramidal gauche avec asymétrie des réflexes (plus vifs à gauche) BABINSKI gauche et BARRE variable.

Pas de signes cutanés (Docteur COLOMB).

RADIO DU CRANE : Petit amincissement de la voûte près de la LM dans la région pariétale droite sans modification de la vascularisation. Cependant, la disjonction de la suture antérieure semble se préciser.
Indication opératoire.

COMPTE RENDU OPERATOIRE : Néoformation atypique pariétale droite paramédiane. L'exérèse aboutit à enlever une espèce de pyramide dont la base est représentée par la convexité et une partie de la face interne de l'hémisphère et qui s'enfonce en profondeur sans toutefois atteindre le corps ventriculaire.

ANATOMO-PATHOLOGIE : Lésion du plus haut intérêt, d'architecture histologique complexe réalisant un mélange de cortex gris et de substance blanche entremêlés, renfermant des plages spongioblastiques et surtout de nombreuses cellules monstrueuses disséminées un peu partout.

Ces aspects réalisent, à notre avis, la dysplasie blastomateuse caractéristique de la S.T.B.

Suites opératoires simples.

En somme, forme purement nerveuse de S.T.B., cas isolé, semble-t-il.

Enquête génétique faite dans le service du Professeur ROBERT (HOTEL DIEU).

. RADIO PULMONAIRE : Normale.

(I2) DES ... Marie-Claude
Née le 06.06.1952

Service du Professeur MONNET
M 2374

Enfant hospitalisée à l'âge de 13 ans dans le service pour comitialité et important retard intellectuel.

8ème enfant d'une fratrie de 11.

ANTECEDENTS

: Naissance normale

A 4 mois, apparition des premières crises convulsives, généralisées, à raison de 2 à 3 crises par mois, sous traitement anti-comitial.

S'assoit à 18 mois, marche à 27 mois.

A 13 ANS

: Important retard psychique.

Adénomes sébacés sur les joues, le front, le nez et le menton.

Plaques "Peau de chagrin" sur le dos, le thorax.

Plaques angiomateuses sous orbitaire gauche et auriculaire gauche.

Nombreuses verrues.

. FOND D'OEIL : Phacome temporal droit et phacome de l'oeil gauche.

. E.E.G. : Très perturbé dans son ensemble.

. U.I.V. : Absence d'opacification de l'uretère gauche, anarchie calicielle gauche.

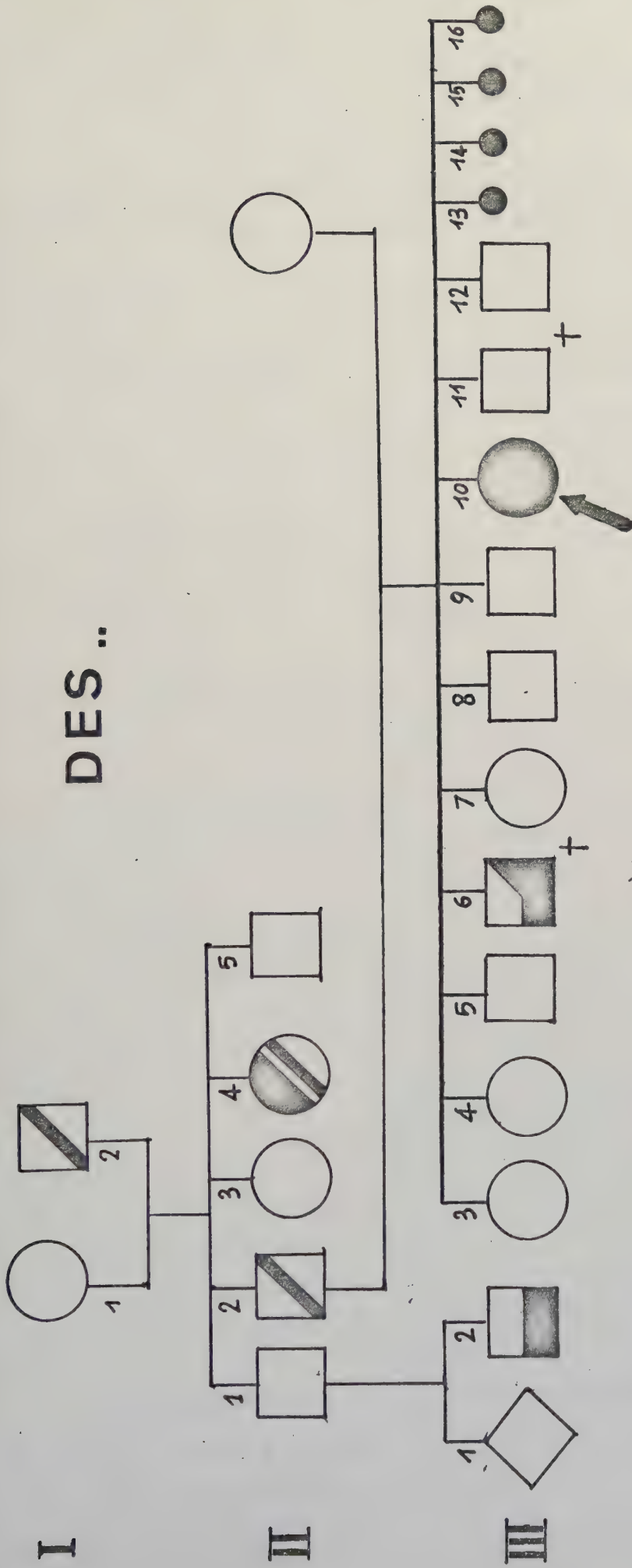
. Examen psychique : Débilité profonde.

. RADIO DU CRANE : Normale

En somme, forme grave d'EPILOIA.

L'enquête génétique faite dans le service du Professeur ROBERT met en évidence :

- . 1 frère décédé à 2 ans d'encéphalopathie convulsive.
- . Le père : dystrophie musculaire avec mains en griffe.
Pas de retard intellectuel.
- . 1 soeur du père : est porteuse d'adénomes de PRINGLE
et présente la même dystrophie
musculaire.
- . Le grand-Père paternel est aussi porteur de dystrophie
musculaire.
- . 1 cousin est retardé mental.



	forme complète		«convulsions» - épilepsie
	signes cutanés isolés		débile moyen
	dystrophie musculaire		

(I3) FAR ... Denise
Née en 1945

Service du Docteur COLAS
Service du Professeur PLAUCHU

Hospitalisée à l'âge de 31 ans dans le service du Professeur PLAUCHU pour syndrome occlusif et pneumopathie bilatérale.

ANTECEDENTS (Dr. ACHARENTRE)

A l'âge de 4 ans : est hospitalisée à ITARD pour comitialité apparue après une vaccination anti-vario-lique.

A l'âge de 5 ans :

. FOND D'OEIL : Normal
: P.E.G. : Normale

A l'âge de 7 ans : Une crise comitiale par mois
Salivation continuelle.

A l'âge de 17 ans: Incontinence. Autisme. Puberté.

. Examen neurologique : normal
. U.I.V. : Normale

A l'âge de 31 ans:

A l'examen : Débilité profonde, autisme total.
Incontinence permanente
Marche seule
Adénomes sébacés du nez, des joues, du front.
Taches achromiques lombaires.
Tumeur de KOENEN index gauche
Plaques "peau de chagrin"

. FOND D'OEIL : Normal
. RADIO DU CRANE : Calcifications intra-crâniennes médianes
. RADIO PULMONAIRE: Signe de pneumopathie - Kyste pulmonaire pas de PNO
. TRAITEMENT : GARDENAL - TEGRETOL

En somme, forme grave de S.T.B. Il semble qu'il s'agisse d'un cas isolé, mais le père est inconnu.

(I4) FER ... Joelle

Service du Professeur LARBRE

Née le 14.04.1965

Enfant hospitalisée à l'âge de 1 an pour comitialité grave à type de spasmes en flexion qui seraient apparus à l'âge de 6 mois.
Première enfant d'une fratrie de 2.

ANTECEDENTS

: Naissance normale, poids et taille normaux.
Tient sa tête à 10 mois.
S'asseyait à 10 mois.

A 1'AGE D'UN AN

: Gros retard psycho-moteur
S.E.F.
Suspicion de paralysie faciale, d'origine centrale.

. E.E.G.

: Hypsarythmie typique

. FOND D'OEIL

: Normal

A 3 ANS

: Réhospitalisation pour aggravation des signes précédents.
Crises convulsives subintrantes
Retard psycho-intellectuel très important

. E.E.G.

: Aggravation

A 5 ANS

: Diminution du nombre des crises.

. EXAMEN CUTANE

: 2 petites taches achromiques

(Pr. THIVOLET C 18415
T 90)

Tache "café au lait" sur l'épaule droite
Adénome de PRINGLE sur le visage
Tumeur de KOENEN au pouce et au 5ème orteil droit.
Plaque "peau de chagrin" sur le tronc

. FOND D'OEIL

: Normal

A 8 ANS

: Persistance des crises convulsives quotidiennes.
Etat végétatif, enraidissement articulaire.
Areflexie tendineuse, paraplégie flasque

- . E.E.G. : Tracé très ralenti
- . U.I.V. : Normale

A 10 ANS

- . RADIO DU CRANE : Calcifications intra-crâniennes

Forme très grave de S.T.B. L'examen clinique du père s'est révélé négatif.

Par contre :

- . la mère est atteinte
- . I frère de la mère a présenté des crises convulsives pendant l'enfance.
- . I autre frère de la mère serait décédé à l'âge de 7 ans d'encéphalopathie.

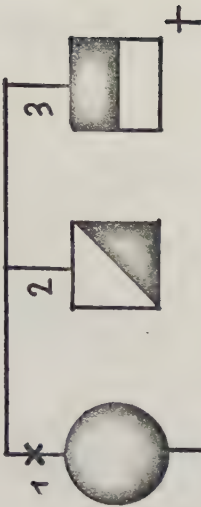
S.E.F. = spasmes en flexion

FER--

I



*



II



forme complète



débile profond



«convulsions» - épilepsie



(I5) FLE ... Jean-Philippe
Né le 10.05.1965

Service du Professeur JEUNE
Dossier n° J 7346

Premier enfant d'une fratrie de 4, dont des jumeaux.

A L'AGE DE 3 MOIS : a présenté des S.E.F. avec hypsarythmie
électrique et clinique corticodépendante.

JUSQU'A 6 MOIS : Le quotient intellectuel reste normal,
puis régression psychique.

A 7 MOIS : Eruption de type adénome sébacé et
taches achromiques.

. FOND D'OEIL : Papilles normales
Petit noevus pigmentaire dans le champ
temporal droit.

. RADIO DU CRANE : Image opaque temporale.

Jean-Philippe est l'ainé de 4 enfants dont les jumeaux sont les
deux derniers et seraient suivis par le Professeur ARTHUIS.

Les jumeaux ne sont pas atteints.

L'enquête génétique faite dans le service du Professeur ROBERT
(HOTEL DIEU) conclut à une mutation de NOVO.

S.E.F. = spasmes en flexion

(I6) GAU ... Marcel
Né en 1937 ou 1938

Service du Professeur GARDE
Dossier 527

Adressé à l'âge de 29 ans par le Docteur BONNET (LE PUY en VELAY)
pour troubles neurologiques.

ANTECEDENTS

: Traité depuis l'âge de 4 ans pour
épilepsie.
En 1962, le Professeur STAGNARA l'opère
d'une scoliose.

A 29 ANS

: Adénomes sébacés
Taches "café au lait" au niveau du
poignet droit
Tumeur de KOENEN, orteil gauche
Lipome au niveau du genou

. Neurologie

: Turicéphalie
Paraplégie sub-totale
Troubles mictionnels
Signes de compression médullaire

. FOND D'OEIL

: Normal

. RADIO DU CRANE

: Calcifications intra-crâniennes

. E.E.G.

: Ralentissement de l'activité cérébrale
prédominant dans les régions posté-
rieures, seulement du côté gauche.

. RADIO DES MAINS

: Lésions kystoïdes des phalanges des
3°, 4° et 5° doigts droits et 5° gauche.

. RADIO PULMONAIRE

: CYPHOSCOLIOSE très accentuée.

. ANATOMO-PATHOLOGIE d'un nodule sous cutané de la face interne
(Dr MOULIN)

du genou droit : Lipome simple =
sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE +
Neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN.

L'enquête génétique faite dans le service du Professeur ROBERT (HOTEL DIEU) permet de découvrir 5 autres cas dans la famille :

. 1 neveu est porteur de taches "café au lait"

(16A)* 1 frère cadet (MICHEL) a présenté, à l'âge adulte, des crises convulsives (1970) et est porteur de signes cutanés (Pr. COLOMB).

- Adénomes sébacés sur les joues
- Taches "peau de chagrin" sur l'omoplate gauche
- Taches achromiques lancéolées en avant de la crête iliaque.
- Gouttière unguéale au niveau des mains
- Des tumeurs de KOENEN au niveau du 4ème orteil droit.

. FOND D'OEIL : Normal

(16B)* 1 soeur (ELISABETH) comitiale qui présente :

- des adénomes de PRINGLE sur le visage
- une tumeur de KOENEN du gros orteil gauche
- plaques papuleuses et taches dyschromiques dans le dos.
- des tumeurs lipomateuses récidivantes et évolutives (sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE + neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN).

ELISABETH a 3 enfants dont 2 sont atteints :

* BRUNO (16C) né en 1968, qui a présenté un état de mal épileptique et est porteur de taches achromiques dans le dos.

. FOND D'OEIL : Normal

* LIONEL (I6D), né en 1975, dès l'âge de 1 an, il présente une forme grave de comitialité à type S.E.F., avec E.E.G. d'hypsarythmie, ayant nécessité son hospitalisation dans le service du Professeur LARBRE où un traitement au SYNACTHENE a été entrepris pendant environ 2 mois.

. Sur le plan clinique, il présente :

- un important retard psycho-moteur
- une tache "café au lait" en avant
- une tache achromique dans le dos

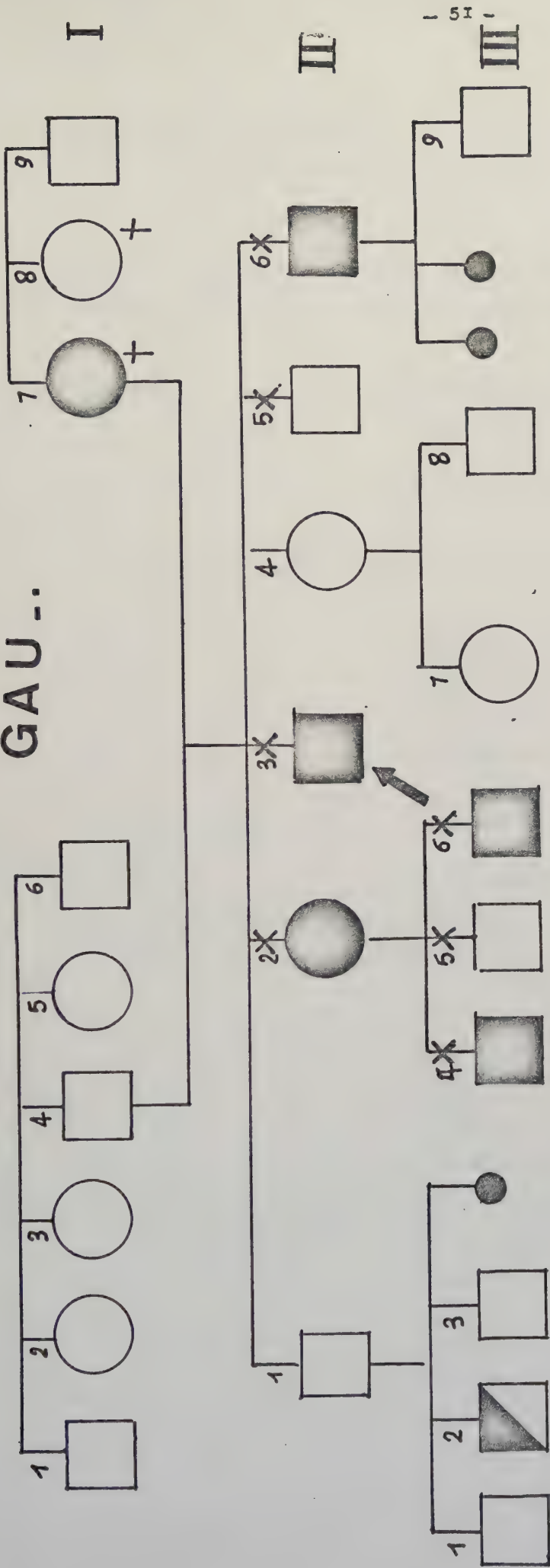
. EXAMEN SCANNER : calcification sous épendymaire du 3° ventricule.

. TRAITEMENT : GARDENAL - DEPAKINE

Enfin, la mère (ALICE) décédée d'urémie aurait été atteinte.

S.E.F. = spasmes en flexion

GAU --



(I7) GEO ... Nathalie Service du Professeur GILLY
Née le 06.02.1970 Dossier N° 6083

Enfant hospitalisée à l'âge de 5 mois pour troubles du comportement et crises comitiales.

EXAMEN : Important retard psycho-moteur
 Hypotonie, macroglossie
 Spasmes en flexion
 Taille supérieure à la normale (+ 2 DS)

. SIGNES CUTANES (Pr. THIVOLET C 20414 PHOTOS 9287-95) :

Adénomes sébacés du sillon nasogénien
Taches achromiques de l'avant-bras,
de la jambe gauche et de la fesse
gauche.

. FOND D'OEIL : Phacome rétinien bilatéral

. E.E.G. : Hysarythmie

. RADIO PULMONAIRE: Normale

. RADIO DU CRANE et SQUELETTE : ne mettent pas en évidence de signes particuliers.

. U.I.V. : Normale

. P.E.G. : Normale

Triade de l'épilepsia dès l'âge de 5 mois.

La mère a eu, auparavant, 3 enfants mais de père différent.
Il ne semble pas y avoir de cas semblable du côté maternel.

(I8) GID.... Pascal
Né le 02.03.1968

Service du Professeur BETHENOD
Dossier N° 4335

Hospitalisé dans le service pour hypsarythmie à l'âge de 3 ans
Second enfant d'une fratrie de 4,

ANTECEDENTS

: Pas d'antécédents notables, en dehors
d'une petite soeur hospitalisée à 6
reprises.
Naissance normale
Marche à 17 mois
Ne parle pas.
Première crise convulsive à l'âge de
1 an à la suite d'une chute dans les
escaliers.

A 3 ANS

. FOND D'OEIL

: Hypsarythmie clinique et électrique
Retard psycho-moteur
: Tache blanchâtre à bords flous dans le
champ nasal de l'oeil droit.

A 5 ANS

. QUOTIENT INTELLECTUEL

: Apparition d'adénomes de PRINGLE sur
les joues.
Enfant agressif, caractériel.
Légère hypertonie des membres infé-
rieurs (marche sur la pointe des pieds).
: 50
: Enurésie nocturne et diurne.

A 7 ANS (Pr. THIVOLET - Dossier N° 4862 H - PHOTOS 706I et
7640-4I, T 90).

Adénome sébacé du visage
Tache achromique sur le tronc
Légère macroglossie
Molluscum pendulum

A 8 ANS : réhospitalisation pour syndrome occlusif prolongé.

. RADIO DU CRANE : calcifications para-ventriculaires

. RADIO DU SQUELETTE : âge osseux sensiblement inférieur à l'âge chronologique.

. RADIO PULMONAIRE : Normale

A 10 ANS : apparition de tumeurs de KOENEN au niveau des I° orteils droits et 2° doigt de la main gauche.
Persistance de l'énurésie.

CONCLUSION : Forme grave de S.T.B. Il semble qu'il s'agisse d'une mutation de NOVO, à défaut de renseignements plus précis sur la soeur cadette.

La grand-mère maternelle est décédée d'une leucémie.

(I9) GUE ... Karim
Née le 10.01.1965

Service du Professeur MONNET
Dossier N°M8244

Enfant de 4 ans, adressée dans le service du Professeur MONNET pour amygdalite.

ANTECEDENTS

: Père âgé de 40 ans
Mère âgée de 24 ans
Un frère, une soeur indemnes de tout signe de S.T.B.

Naissance à terme, cri tardif.
Aurait présenté, dès la naissance, des crises convulsives.

A 4 ANS

: L'enfant est opérée par le Dr MANSUY d'une volumineuse tumeur intra-ventriculaire calcifiée.
Suites opératoires simples.

. TRAITEMENT

: DIHYDAN + GARDENAL

. SIGNES CUTANES

: Adénomes sébacés (NASOMOLAIRES)
Papilles d'aspect atrophique
Phacome sus papillaire à droite.

. RADIO DU CRANE

: Calcifications intra-crâniennes

A 7 ANS

: Réhospitalisation pour état de mal convulsif.

. CARYOTYPE

: Normal

Il ne semble pas présenter de séquelles sur le plan du développement psychomoteur.

Mutation nouvelle.

(20) HUG... Marc
Né le 05.10.1967

Service du Professeur LARBRE

Est âgé de 2 ans et 7 mois lorsqu'il est adressé dans le service par le Docteur RASCLE (CHR ANNECY) pour une tumeur du médiastin.

ANTECEDENTS

: Comitialité grave depuis l'âge de 7 mois à type de S.E.F., associé à un retard psycho-moteur important.

. TRAITEMENT

: GARDENAL - DIHYDAN - PHENOTHIAZINE

A 2 ANS ET 5 MOIS

: Altération de l'état général.

. EXAMENS RADIOLOGIQUES : Tumeur médiastinale.

. A L'EXAMEN

: Comportement anormal, agressivité.
3 taches achromiques (pli inguinal, dos, fosse iliaque gauche).

Tumeur de KOENEN du 4ème orteil gauche

. E.E.G.

: Quelques signes irritatifs discrets

. FOND D'OEIL

: Normal

. E.C.G.

: Normal

. U.I.V.

: Normale

. RADIO DU CRANE

: Discutable, calcifications intra-crâniennes.

. RADIO DU SQUELETTE : Périostose avec aspect feuilleté des 2 os des avants bras et plus anarchique au niveau du calcaneum et du 4ème orteil gauche.

Image fibrokystique des 1er et 4ème métatarsiens.

. RADIO THORACIQUE
et SCOPIE

: Tumeur médiastinale très postérieure compte tenu de la localisation de la tumeur. Les hypothèses de tumeur nerveuse ou de lipome sont soulevées. Une thoracotomie est pratiquée le 13 mai 1970 par le Pr. JAUBERT DE BEAUJEU et permet de découvrir un volumineux anévrisme de l'aorte (de la crosse à la

7ème côte) dont la cure chirurgicale ne peut être envisagée dans de telles conditions.

L'enfant meurt subitement le 1er juin 1970 avant toute exploration vasculaire.

Les parents, la soeur et les 3 demi frères ont été examinés. Ils ne présentent aucun signe apparent de S.T.B.

S.E.F. = spasmes en flexion

(21) KAC ... Robert
Né le 27.05.1963

Service du Professeur JEUNE

Est âgé de 4 ans lorsqu'il est adressé dans le service
par le Docteur FARGETTON pour staphylococcie.

ANTECEDENTS

: Parents décédés

1 frère épileptique

Se tient debout à 2 ans -

. A L'EXAMEN

: Marche à 3 ans - 1er mot à 3 ans -

Gros retard psycho-moteur -

Arthrite de la hanche gauche.

A L'AGE DE 8 ANS

: L'enfant est hospitalisé pour un
épisode fébrile, prostration, vomis-
sements et céphalées.

. A L'EXAMEN (Dr PERNOD-Pr. THIVOLLET- C22355-PHOTOS 9III-9II6)

Taches "café au lait" sur la joue
gauche.

Taches achromiques dans le dos.

. FOND D'OEIL

: Normal

. RADIO DU CRANE

: Normale

A L'AGE DE 9 ANS

: Nouveau séjour pour crise convul-
sive hyperthermique.

Nouvelles taches achromique sur la
fesse gauche.

Tumeur de KOENEN sur annulaire gauche.

Adénomes sébacés sur le front.

. FOND D'OEIL

: Normal

. U.I.V.

: Normale

. RADIO DU CRANE

: Normale

. E.E.G.

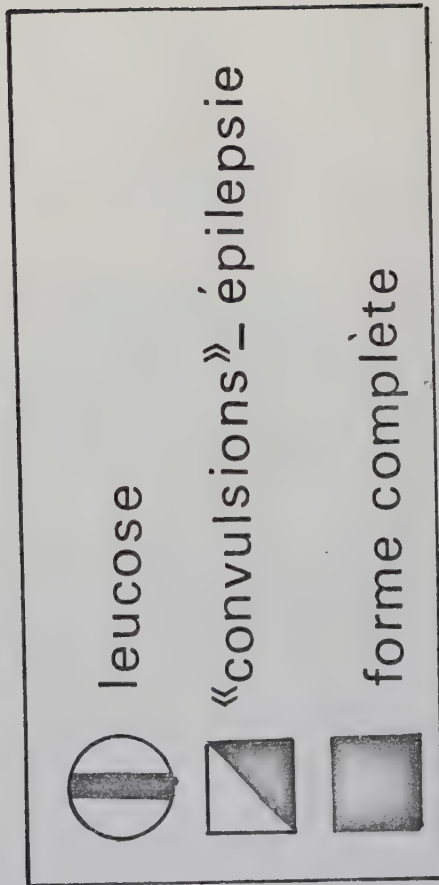
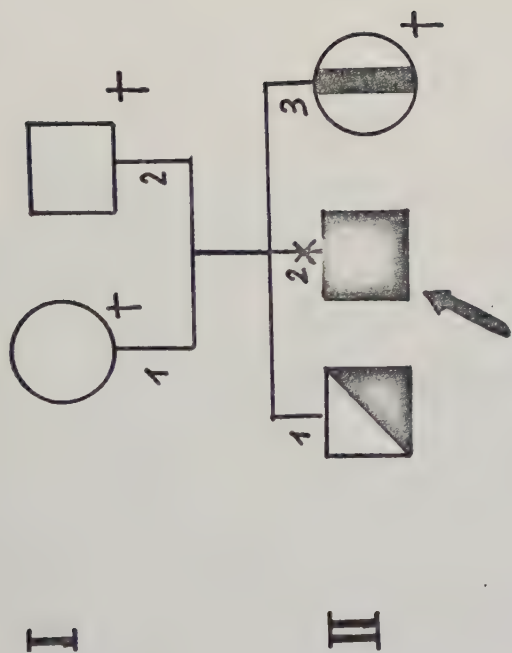
: Fragilité neurologique diffuse.

. RADIO DU SQUELETTE ET PULMONAIRE :

normales

Forme familiale , semble-t-il.

KAC --



(22) LAC ... René
Né le 22.08.1928

Service du Professeur LEVRAT

Adressé, à l'âge de 47 ans, dans le service, par le Docteur NICHIL, pour crises convulsives et éthylisme chronique.

ANTECEDENTS

: Crises comitiales dès le jeune âge, à type d'absence ou perte de conscience avec obnubilation, traitée par GARDENAL.

. A L'EXAMEN

: Adénomes de PRINGLE des sillons nasogéniens.

Tumeur de KOENEN.

Taches "peau de chagrin" lombaire.

Tendance diplopique, examen neurologique normal.

Enurésie épisodique, en dehors des crises.

. RADIO DU CRANE

: Calcification intra-crânienne.

. FOND D'OEIL

: Normal

. E.E.G.

: Normal, pas d'anomalie spécifique ou focalisée.

. SCINTIGRAPHIE CEREBRALE : Normale

. E.C.G.

: Normal

. U.I.V.

: 2 reins un peu grands mais symétriques, valeur fonctionnelle symétrique.

La morphologie des pyélogrammes n'évoque pas la polykystose rénale. Uretère et vessie normaux.

. CHOLECYSTOGRAPHIE

: Pas d'image d'opacification vésiculaire.

. CHOLANGIOGRAPHIE

: Intégrité de la V.B.P., pas d'anomalie biologique en dehors de stigmates de cirrhose éthylique.

- . SCINTIGRAPHIE HEPATIQUE : Augmentation des dimensions hépatiques. Discret aspect d'insuffisance du système de KUPFFER.
- . RADIO DU SQUELETTE : Normale
- . EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE : Fibrose pulmonaire débutante semblant entrer dans le cadre d'une S.T.B.
- . SCINTIGRAPHIE PULMONAIRE : Légère diminution de la perfusion à la base du champ droit. Aspect normal du champ gauche.

En somme, forme bénigne de S.T.B., sans retard psycho-moteur, mais à localisation pulmonaire.

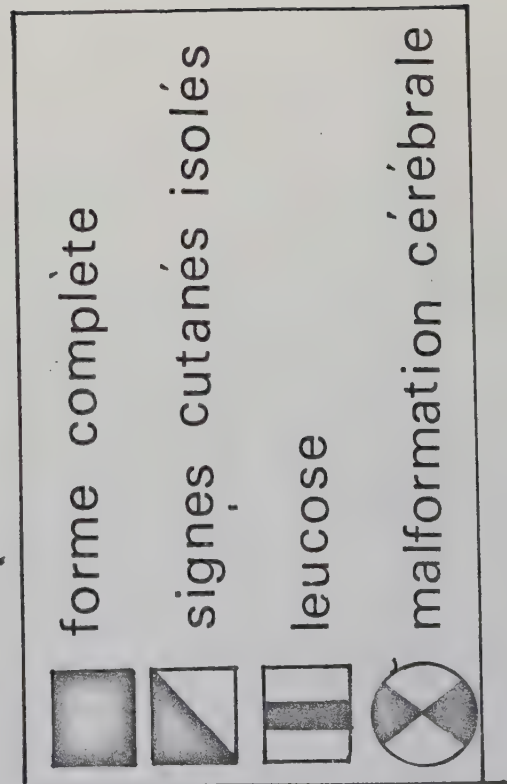
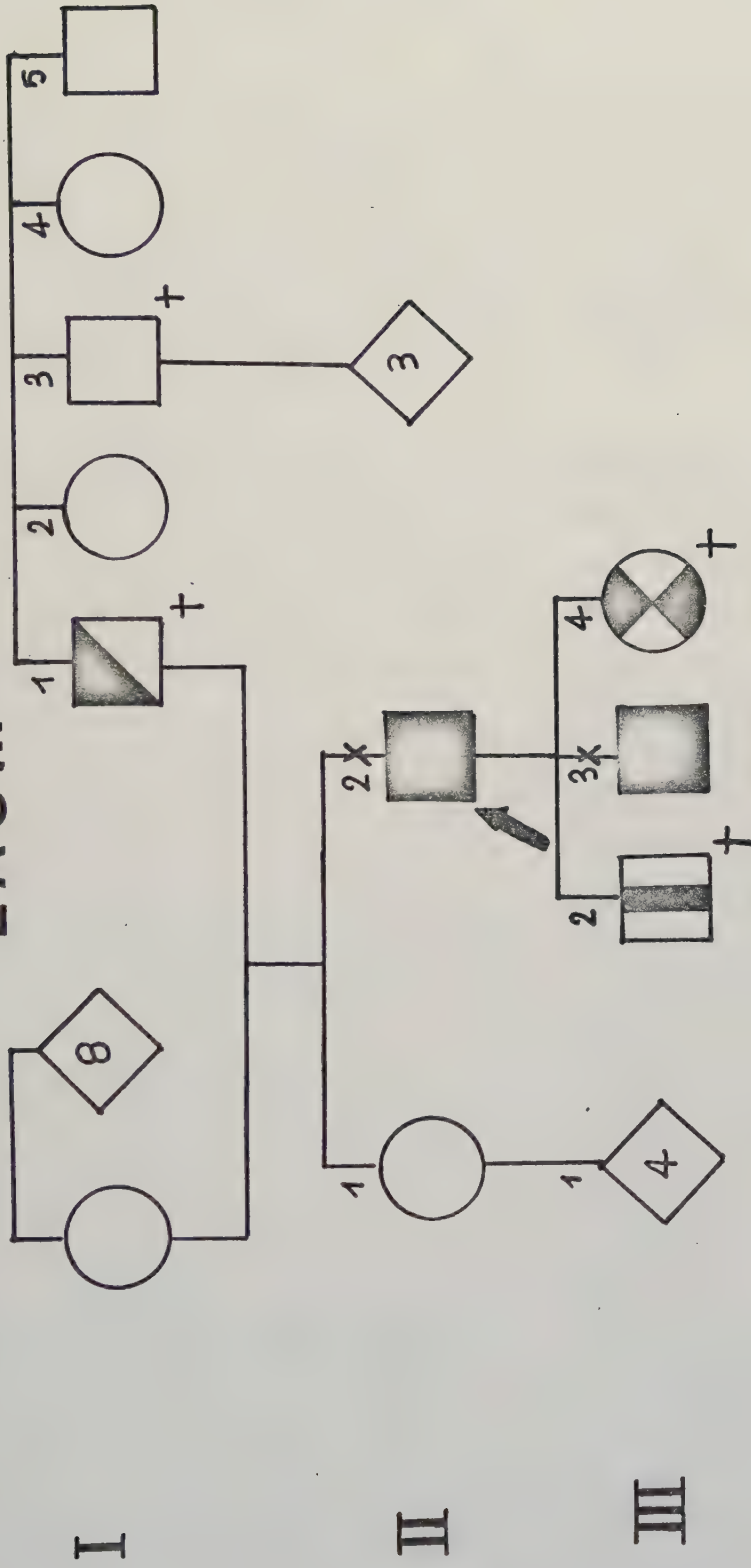
L'enquête génétique effectuée dans le service du Professeur ROBERT (HOTEL DIEU) met en évidence l'existence de deux autres cas familiaux.

- . LE PERE : porteur d'adénomes sébacés et décédé à 72 ans d'insuffisance rénale.
- *. LE FILS : (22A) JOEL, né en 1953, examiné le 21.01.1975 dans le service du Docteur COLOMB est atteint de S.T.B.
- . A L'EXAMEN : Adénomes sébacés du visage.
Tumeur de KOENEN des 2ème, 3ème, 4ème et 5ème orteils droits, du 1er orteil gauche et du médus gauche.
Noevus dans le dos.
Taches achromiques dans la région sacrée et sur les fesses.
Taches "peau de chagrin" dans le dos.
- . RADIO DU CRANE : Calcifications intra-crâniennes.
- . FOND D'OEIL : Normal

. LA FILLE MARTINE, décédée à l'âge de 28 mois de
malformation cérébrale.

. Enfin, le 3ème enfant serait décédé à l'âge de
1 mois de leucose.

LAC...



(23) LAD ... Henri
Né le 20.08.1914

Service du Professeur RAVAUT

Est âgé de 46 ans lorsqu'il est hospitalisé dans le service du Professeur RAVAUT pour crises douloureuses de l'hémiface gauche.

Compte tenu de l'existence de lésions dermatologiques, oculaires, rénales, osseuses, digestives, le diagnostic de S.T.B. est posé.

- . SIGNES CUTANES : Adénomes symétriques de PRINGLE dans les sillons nasogéniens et mentonniers.
Molluscum pendulum à la base du cou, dans les régions du trapèze, sur la corde du pectoral des deux côtés, sur les mains, le scrotum, l'abdomen.
Tumeur de KOENEN au niveau du 3ème orteil gauche.
- . SIGNES NEUROLOGIQUES : Névralgies faciales gauche.
Comportement psychique sensiblement normal.
- . FOND D'OEIL : Phacome oeil droit.
Taches blanchâtres à type de semis miliaire siégeant dans le secteur périphérique nasal : oeil gauche.
- . E.E.G. : Normal
- . RADIO PULMONAIRE : Normale
- . U.I.V. : Lésions bilatérales, prédominant à droite : le bassin est étiré, comme refoulé par une compression extrinsèque, les calices supérieurs et moyens sont anormalement espacés l'un de l'autre.

Le calice inférieur étant également étiré avec dépression légèrement arrondie sur un des bords. Le rein gauche présente des lésions identiques mais moins importantes.

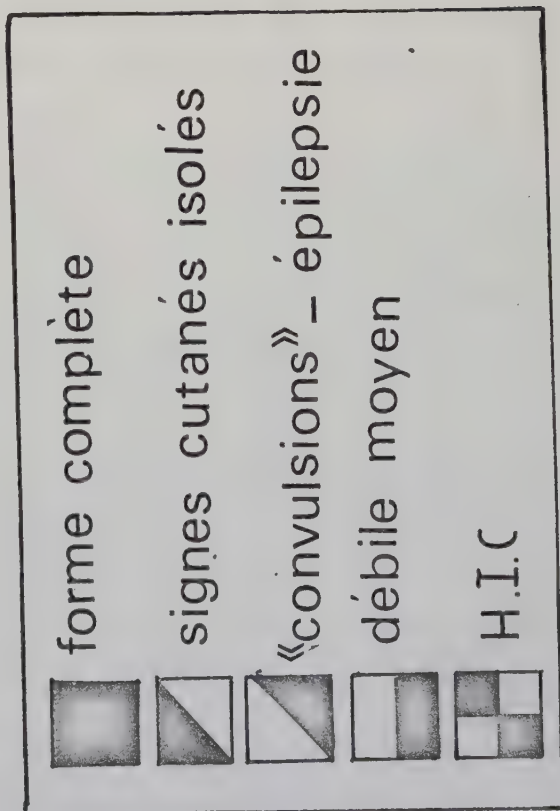
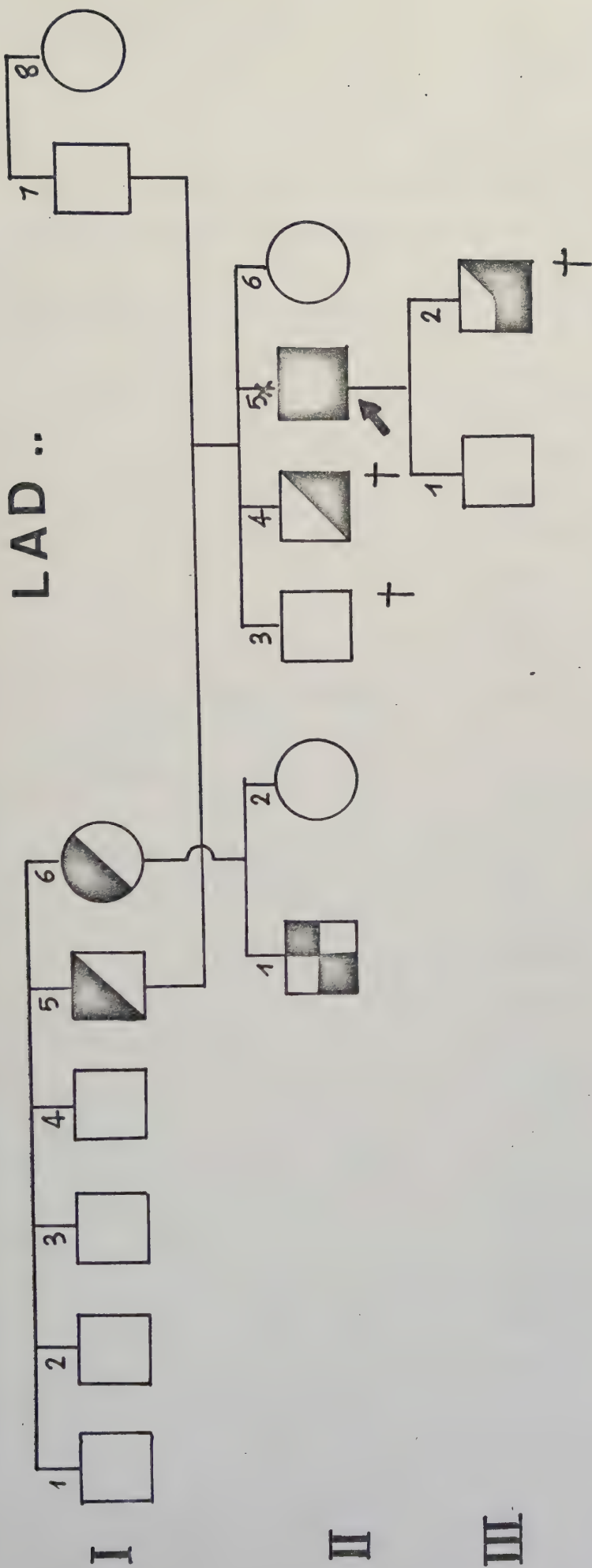
- . RADIO GASTRODUODENALE : Pratiquée en l'absence de troubles digestifs, montre :
un bulbe duodénal étoilé, s'imprégnant mal, sans niche véritable.
- . RADIO DU SQUELETTE : Images ovalaires ou arrondies au niveau des os longs (tibia, péroné, radius, cubitus), dans les diaphyses mais elles prédominent au niveau des épiphyses.
Formations arrondies , kystiques, siégeant volontiers à la périphérie, sous le périoste qui, en regard, semble soufflé, épaissi.
Ces images sont rencontrées au niveau des mains et des pieds.
- . RADIO DU CRANE : Nodules opaques, finement calcifiés, confluents à certains endroits, au niveau de la voûte et, plus particulièrement, au niveau de la table interne.

L'enquête génétique, effectuée dans le service du Professeur ROBERT (HOTEL DIEU), confirme le caractère génétique de la maladie.

. I frère, décédé à 38 ans de crises comitiales apparues dans l'enfance.

. le père présentait un adénome de PRINGLE sur la face.

- . la soeur du père avait également quelques adénomes sébacés sur le visage et un de ses fils est décédé d'hypertension intra-crânienne.
- . le fils du malade est décédé à l'âge de 3 ans et présentait des convulsions associées à un retard psycho-moteur.



(24) PAY .. Gisèle

Service du Professeur GALLOIS (MACON)
Service du Docteur FAYOLLE

A été hospitalisée en 1966, à l'âge de 18 ans, pour brèves pertes de connaissance et céphalées.

En 1969, est hospitalisée à la Croix-Rousse, pour bilan de S.T.B.

- . A L'EXAMEN : Adénome de PRINGLE qui serait apparu à la puberté.
Plaques "peau de chagrin" dans la région lombaire et au niveau des cuisses.
Tumeurs de KOENEN.
Tumeurs noeviques à la racine des cuisses et au niveau du front.
- . EXAMEN NEUROLOGIQUE : Normal
- . QUOTIENT INTELLECTUEL : 69
- . RADIO CRANIENNE : Calcification intra-crânienne unique, para-ventriculaire.
- . RADIO PULMONAIRE : Normale.
- . RADIO OSSEUSE : Images d'ostéolyse et d'ostéosclérose et densification des pédicules vertébraux et des articulations sacro-iliaques.
- . U.I.V. : Faite à l'occasion de la découverte clinique d'une masse abdominale dans le flanc droit : néo-formation polaire inférieure écrasant le pyélogramme et refoulant l'uretère à droite.

A gauche : étirement vertical du pyélogramme et images arrondies au pied des calices.

L'ablation chirurgicale de la tumeur confirmera la nature angio-fibro-lipomateuse de celle-ci. Les suites opératoires sont excellentes.

En 1971, première grossesse favorisant l'apparition d'une néphropathie gravidique et nécessitant un accouchement prématuré par césarienne. L'enfant de 2,7 kg microcéphale est, par la suite, hospitalisé dans le service du Professeur KOHLER pour hypsarythmie, associée à un important retard psycho-moteur. L'enfant décède à l'hôpital de MACON à l'âge de 2 ans.

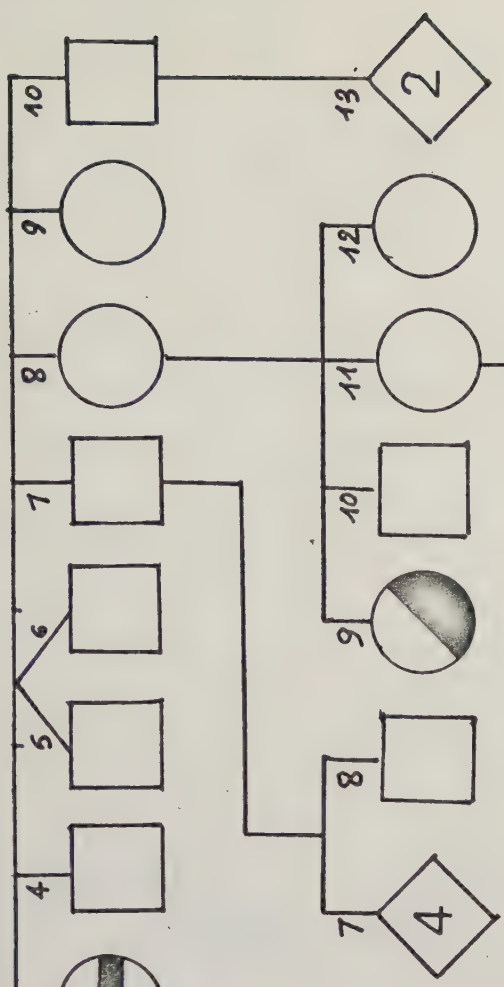
En 1972, deuxième grossesse avec poussée de néphropathie gravidique nécessitant une I.V.G. thérapeutique et stérilisation.

En somme, forme de S.T.B. à localisation rénale, sans gros retard intellectuel où la grossesses est un facteur de croissance tumorale.

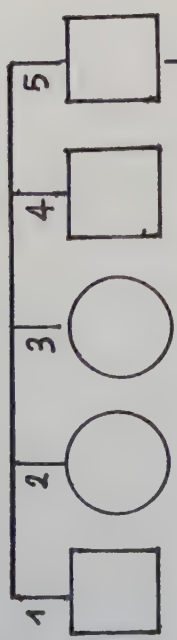
L'enquête génétique, faite dans le service du Professeur ROBERT, conclut à une forme familiale de S.T.B., avec suspicion de l'existence de nombreux cas chez les ascendants et collatéraux.

I

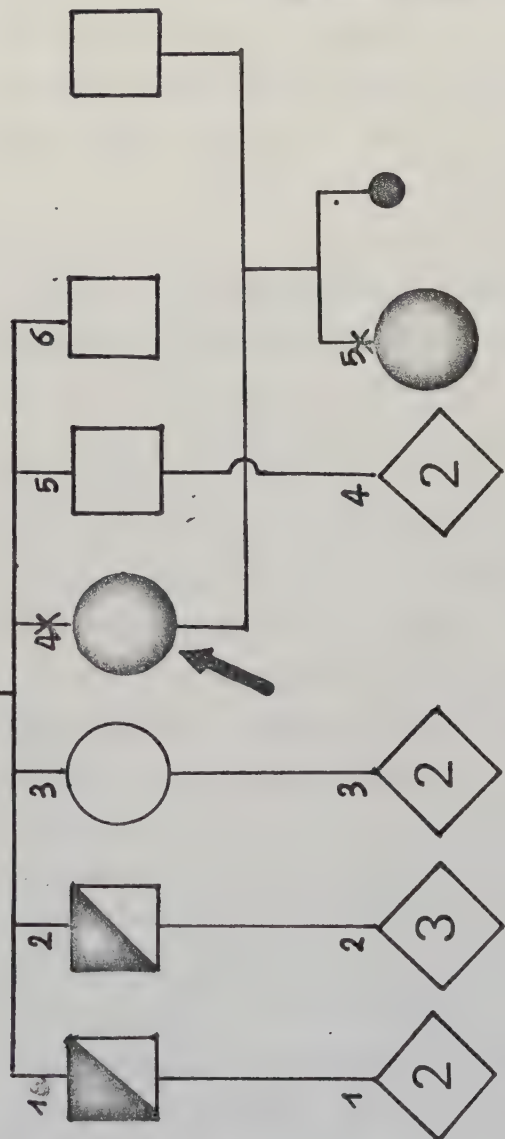
PAY...



II



III



IV

forme complète

albumine- H.T.A.

"convulsions"

signes cutanés isolés

(25) RIB ... Jacqueline
née le 06.01.1965

Service du Professeur BERNARD
(MARSEILLE)

Est adressée, à l'âge de 14 mois, par le Docteur LABITTE, dans le service du Professeur BERNARD pour crises convulsives et retard psycho-moteur.

ANTECEDENTS

: Naissance à terme par césarienne.
Hospitalisée à l'âge de 3 mois à AUBENAS pour convulsions à froid, traitées par GARDENAL.
Persistance des crises de 2 à 3 fois par jour.

A 14 MOIS

. A L'EXAMEN

:
: Retard psycho-moteur important.
Hypotonie généralisée.
S.E.F. pendant l'examen.
2 taches achromiques sur le membre inférieur et l'avant-bras.

. FOND D'OEIL

: Aspect d'oedème grisâtre de la région maculaire avec fovéa brune au niveau de l'oeil droit.
Placard d'atrophie chorio-rétinienne sur champ temporal inférieur de l'oeil gauche.

. RADIO DU CRANE

: Calcifications intra-crâniennes.

. P.E.G.

: Aspect normal de tout le système ventriculaire à l'exception des cornes temporales qui sont larges. Les citernes antérieures et postérieures de la base sont bien injectées et même un peu volumineuses. Dilatation modérée des sillons périphériques de l'hémisphère gauche.
Conclusion : petite atrophie temporale.

- . RADIO THORACIQUE : Normale
- . RADIO DU SQUELETTE : Normale
- . BIOPSIE CEREBRALE : (Dr. PELISSIER) : normale
- . ELECTRORETINOGRAMME : Résultat médiocre, tracé pratiquement éteint.

L'enfant n'a pas été revue par la suite.

L'enquête génétique, établie dans le service du Pr. ROBERT en 1966, confirme que la mère de Jacqueline est atteinte et que celle-ci serait une mutation nouvelle.

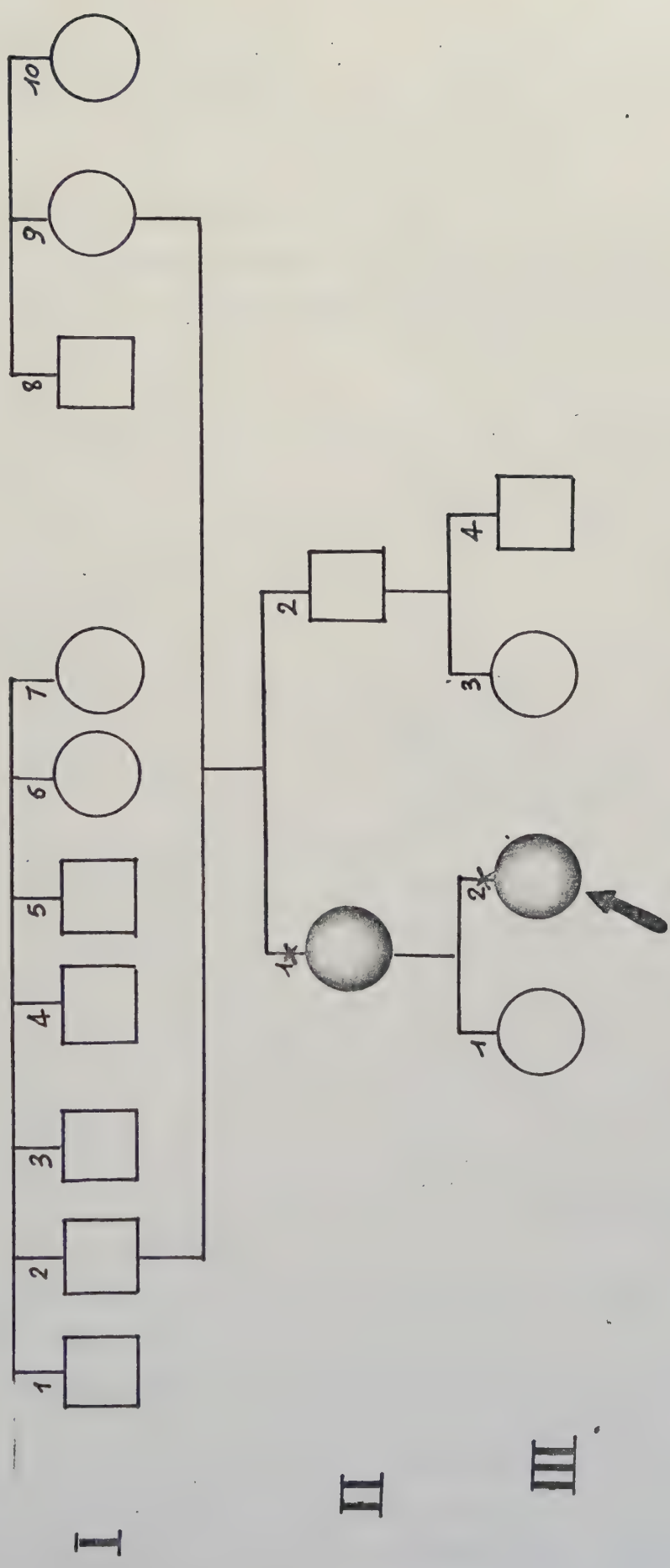
(25 A) RIB ... Rina

Née le 08.01.1929

A présenté, à l'âge de 4 ans, une comitialité et une éruption sur le visage de type adénomes de PRINGLE, ainsi que des taches "peau de chagrin".

- . FOND D'OEIL : Présence de phacomes de l'oeil droit.
- . Par ailleurs : Pneumo-thorax à répétition avec, à la radio pulmonaire, des poumons en rayons de MIEL.
- . CARYOTYPE : Existence de cassures chromosomiques.

RIB...





forme complète

(26) SAP ... Thierry
Né le 30.08.1965

Service du Professeur JEUNE
Dossier n° 827I (cas publié)

Est adressé, à l'âge de 8 mois, par le Docteur FLATTOT de CHALON SUR SAONE, pour S.E.F. associées à une régression psychique apparus 15 jours après vaccination DT COQ POLIO (3ème injection).

ANTECEDENTS

: Naissance normale. Céphalhéma-
tome et sub-~~ictère~~^{Post}accouchement.
Tient sa tête à 1 mois.
Station assise à 7 mois 1/2.

A 8 MOIS 1/2

:

- . Examens clinique et neurologique : normaux
- . E.E.G. : Hypsarythmie typique.
- . FOND D'OEIL : Normal à droite - Phacome réti-
nien à gauche.
- . Les examens radiologiques : normaux.
- . TRAITEMENT : Hydrocortisone pendant 3 mois,
puis GARDENAL et ETHOSUCCIMIDE.
3 semaines après l'arrêt des
corticoïdes (pour H.T.A.), réci-
dive des S.E.F. nécessitant la
reprise d'un traitement corti-
coïde jusqu'à l'âge de 3 ans,
âge auquel il est arrêté, du fait
de son inefficacité.

La détérioration mentale s'aggrave et le quotient de dévelop-
pement est inférieur à 25 à 3 ans.

- . Sur le plan ophtalmologique : on note également une ag-
gravation progressive.
Apparition de phacome à l'oeil
droit.
Hémorragie tumorale du phacome
de l'oeil gauche, nécessitant
l'énucléation à l'âge de 17 mois,
par le Docteur BONNET.

A 3 ANS et 2 MOIS

- : L'enfant est réhospitalisé pour tumeur abdominale.
- . A L'EXAMEN
 - : Microcéphalie.
 - Persistance des crises convulsives.
 - Détérioration mentale majeure.
 - Taches achromiques des membres inférieurs.
 - Adénome de PRINGLE.
- . L'AUSCULTATION CARDIAQUE, les radios pulmonaires, du crâne et du squelette sont normales.
- . U.I.V.
 - : Refoulement du rein et de l'uretère gauche en dehors et en haut.
- . L'INTERVENTION
 - : Pratiquée le 29.II.1968 par le Docteur MOLLARD, met en évidence un anévrisme de l'aorte abdominale très étendu.

L'enfant décède 48 heures après, la vérification ne peut être pratiquée.

L'enquête familiale conclut à une mutation de NOVO bien qu'une tante du proposant présente une lésion cutanée saillante de l'aile du nez.

S.E.F. = spasmes en flexion

(27) STU Vincent
Né le 05.II.1971

Service du Professeur GILLY
Dossier N° II 749

Est âgé de 3 ans lorsqu'il est hospitalisé pour crise convulsive généralisée , hyperfébrile au décours d'une angine, avec coma post-crise.

ANTECEDENTS

: 2ème enfant d'une fratrie de 2
Naissance à terme, normale
Marche à 12 mois.

- . A L'EXAMEN : Petit retard psycho-moteur.
- . SIGNES CUTANES : 2 taches achromiques du membre inférieur gauche, et à la partie antéro-inférieure du thorax gauche.
- . E.E.G. : Pas n'anomalie patente. Echo médian en place.
- . FOND D'OEIL : Phacomes rétinien bilatéraux.
- . RADIO DU CRANE : Calcification médiane au dessus de la selle turcique de 1cm de diamètre.
- . PEG : Pas d'anomalie d'imprégnation des citernes et des ventricules, ceux-ci sont symétriques et pratiquement non dilatés, il n'existe pas de signe net d'un processus tumoral en dehors d'un petit bourgeon coïncidant avec la calcification médiane antérieure qui paraît située entre les deux trous de MONRO et peut-être une curieuse image de relief sur les faces latérales des ventricules en incidence de face.

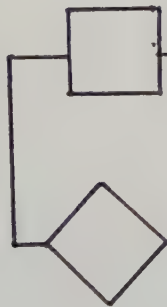
- . ARTERIOGRAPHIE : L'incidence de face est normale.
Sur le profil, on note une curieuse image atypique de la partie moyenne de la vallée sylvienne. On retrouve une autre image peignée, d'imprégnation plus riche se superposant au temps capillaire à la calcification, mais il peut s'agir d'un simple effet de renforcement sans hyper-vascularisation.
- . SCINTIGRAPHIE CERVEALE: Normale
- . RADIO PULMONAIRE : Normale
- . RADIO DU SQUELETTE : Normale
- . U.I.V. : Normale
- . E.C.G. : Axe droit sans hypertrophie ventriculaire droite.
- . RESULTATS BIOLOGIQUES : Normaux.

L'enquête génétique, établie dans le service du Professeur ROBERT, révèle qu'il s'agit d'un cas familial.

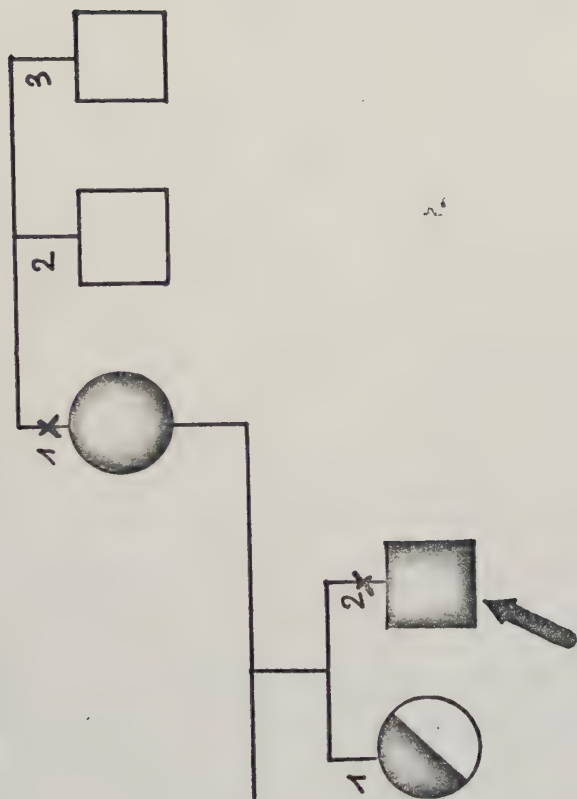
- . La mère est porteuse d'adénomes de PRINGLE
de taches achromiques
de taches "peau de chagrin"
de calcifications intra-crâniennes
- . La soeur de VINCENT serait porteuse d'une tache lancéolée
sous le bras gauche.

STU --

I



II



signes cutanés isolés

forme complète



TROISIEME PARTIE ; ETUDE CLINIQUE.

I - ETUDE DES ENTITES CLINIQUES.

A - LES SIGNES CARDINAUX

A I : Les signes cutanés.

A II : Signes cutanés caractéristiques
de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE.

A III : Adénomes de PRINGLE

A II2 : Tumeurs de KOENEN

A I2 : Signes cutanés communs à d'autres
phacomatoses.

A 121 : Taches achromiques

A I22 : Taches café au lait

A 123 : Taches peau de chagrin

A 124 : Molluscum pendulum

A 125 : Angiomes

A 126 : Lipomes

A 127 : Noévi

A 2 : Les troubles neuropsychiques.

A 21 : Les troubles de l'électrogonèse

A 211 : Syndrome de WEST et syndrome
de LENNOX-GASTAUD = définition.

A 212 : Notre étude :

- Spasmes en flexion et syndrome
de WEST

- Autres formes de comitialité.

A 213 : Conclusion

A 22 : L'arriération mentale.

A 3 : Les calcifications intra crâniennes.

A 31 : Profondes

A 32 : Superficielles

A 33 : La base du crâne

A 4 : Les signes oculaires.

A 4I : Le phakome rétinien

A 42 : Les taches rétinienne

A 43 : Notre étude

B - LES FORMES CLINIQUES.

B 1 : Formes de début et selon l'âge.

B II : Formes avec malformations cérébrales

B I2 : Signes cutanés précoces

B I3 : Troubles neuropsychiques précoces

B I4 : Rôle de la vaccination

B 2 : Formes viscérales

B 2I : Atteinte rénale et urogénitale

B 2II : Les Hamartomes

B 2I2 : Les kystes rénaux

B 2I3 : Les Hypernéphromes vrais

B 2I4 : Les malformations rénales et
urinaires

B 2I5 : Les tumeurs malignes

B 22 : Atteinte cardiovasculaire.

B 22I : Manifestations cardiaques

- Rhabdomyomes

- Malformations cardiaques

B 222 : Manifestations vasculaires

B 23 : Atteinte pulmonaire

- B 24 : Formes osseuses
 - B 241 : Au niveau du rachis
 - B 242 : Au niveau des os longs
 - B 243 : Au niveau des autres os
- B 25 : Formes digestives
- B 26 : Formes endocriniennes
- B 3 : Formes frustes
 - B 31 : Formes cutanées
 - B 32 : Formes purement nerveuses
 - B 321 : Formes neurologiques
 - B 322 : Fromes avec hypertension intra-crânienne.
 - B 33 : Formes viscérales
 - B 34 : Formes oculaires
 - B 35 : Formes inapparentes
 - B 36 : Formes pauci symptomatiques
- B 4 : Formes de passage et associations entre les phacomatoses.

II - DIAGNOSTIC - SURVEILLANCE - TRAITEMENT.

A - DIAGNOSTIC.

- A 1 : Données cliniques
 - A 11 : Interrogatoire
 - A 12 : Enquête génétique
 - A 13 : Examen clinique
- A 2 : Investigations para-cliniques
- A 3 : Données biologiques :
 - A 31 : Sur le plan endocrinien
 - A 32 : Sur les plans biologiques et métaboliques
- A 4 : En pratique

B - SURVEILLANCE.

- B 1 : chez le nourrisson
- B 2 : entre 2 et 12 ans
- B 3 : chez l'adulte

C - TRAITEMENT

III - EVOLUTION et PRONOSTIC.

TROISIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE.

I - ETUDE DES ENTITES CLINIQUES.

A) LES SIGNES CARDINAUX.

de la S.T.B. sont essentiellement représentés par des signes cutanés souvent associés à des troubles neuro-psychiques ; puis apparaissent, avec une fréquence variable, les signes oculaires et les calcifications intracrâniennes.

A 1 : les signes cutanés.

- la peau représente l'organe touché le plus précocément et le plus fréquemment (100 % des cas).

- les signes cutanés sont ainsi de première importance pour le diagnostic, la reconnaissance et la classification de la maladie.

- différents types de signes cutanés : les adénomes de PRINGLE et les tumeurs de KÖENEN pathognomoniques de l'affection, mais d'apparition tardive ; aussi, attache-t-on davantage d'importance à l'existence, chez un enfant, de taches achromiques, signe cutané commun à d'autres phacomatoses et retrouvé de façon banale dans la population générale.

A 11 : signes cutanés caractéristiques de la S.T.B.

A 111 - les adénomes de PRINGLE

- retrouvés dans 50 % des cas avant l'âge de 5 ans, ils se présentent comme de petites tumeurs arrondies, rougeâtres, de la taille d'un grain de mil à celle d'un petit pois. Ils siègent symétriquement sur les ailes du nez, le menton, les sillons nasogéniens, les joues, le front, plus rarement sur le cuir chevelu, le conduit auditif externe (ANDRE). Ces lésions sont toujours situées dans le territoire du Trijumeau (I44).

- leur apparition se situe généralement entre l'âge de 3 et 6 ans, avec une fréquence variable (50 à 80 % selon les auteurs) à cet âge, mais qui avoisine 80 % à l'âge adulte.

- ces lésions à tendance extensive ne régressent jamais et ne sont pas traitables.

Dans la présente étude, sur 39 cas observés de Sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE, nous avons 28 cas porteurs d'adénomes sébacés du visage (71,8 %) dont 50 % des cas sont apparus entre 6 mois et 6 ans ; le plus précoce était apparu à la naissance (cas n° 2).

Dans un cas (n° 2), cette atteinte cutanée serait apparue à la naissance.

Dans deux cas, entre 5 mois et 1 an (I5 - I7)

Dans deux cas, entre 1 an et 2 ans (5 - 8)

Dans cinq cas, entre 2 ans et 5 ans (2 - 4 - I4 - I9-26)

Dans cinq cas, entre 5 ans et 10 ans (3 - 7 - I0 - I8 -2I)

Dans trois cas, entre 10 ans et 15 ans (6 - 9 - I2)

Dans les dix cas restant après 15 ans (I3 - I6 - I6A -
I6B - 25A -22A-
24 - 22 - 23 -4A)

Nous avons, par ailleurs, mis en évidence huit autres cas chez des parents collatéraux, ascendants, descendants du proposant.

A 112 - les tumeurs de KOENEN

- ce sont de petites tumeurs oblongues, fibromateuses du sillon périunguéal, de la taille d'un grain de blé, qui apparaissent en général à la puberté et se manifestent avec une fréquence de 20 à 40 % selon les auteurs.

Pour notre part, nous avons relevé 17 cas de tumeurs de KOENEN (soit une fréquence de 45 %) dont 6 cas avant 10 ans (4 - 4E - 5 - I4 - I8- 2I) et 1 cas avant 5 ans (20).

Leur topographie préférentielle se situe au niveau des orteils.

Du fait de leur apparition tardive, ces tumeurs ont peu de valeur diagnostique.

A côté de ces tumeurs pathognomoniques de l'affection, des altérations unguéales, à type de gouttière, stries, cannelures, pachyonichie, atrophie partielle ou totale de l'ongle, ont été mentionnées (45 bis).

Ces altérations peuvent être associées aux tumeurs de KOENEN ou isolées et, dans ce cas, leur spécificité de valeur moindre.

A 12 : signes cutanés communs à d'autres phacomatoses.

Des taches achromiques, café au lait ou peau de chagrin, des Molluscum pendulum, lipomes et nævi peuvent aussi se voir dans les scléroses tubéreuses de BOURNEVILLE mais ne sont pas pathognomoniques de l'affection ; ils peuvent se rencontrer également dans d'autres phacomatoses, en particulier dans la neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN.

A 121 - les taches achromiques.

- parfois présentes à la naissance, d'apparition toujours précoce, elles ont un intérêt diagnostic certain lorsqu'elles sont présentes chez des comitiaux.

- ces taches, dont le nombre est très variable (1 à 32), mesurent entre un et trois centimètres de diamètre et ont un aspect ovalaire, lancéolé ou en feuille de hêtre, à bords irréguliers. Leur dépigmentation homogène, mais non totale, serait due à un blocage métabolique ; l'histologie a montré que si les mélanocytes sont normaux sur le plan quantitatif, par contre, sur le plan qualitatif, on note une nette diminution de la taille des mélanosomes et des granules de mélanine à l'intérieur de ceux-ci (34).

Ces caractéristiques permettent de les différencier du vitiligo qui, lui, est rare dans l'enfance et se situe préférentiellement au niveau des membres, de la face, des orifices corporels et dont la dépigmentation totale est due à la diminution ou l'absence de mélanocytes (34).

- les taches achromiques ont tendance à se multiplier dans l'enfance, mais ne sont pas toujours indélébiles ; leur repigmentation est possible et pourrait expliquer leur fréquence plus faible chez l'adulte. Pour WILSON, la diminution de la fréquence des taches achromiques chez l'adulte doit être rapportée à l'augmentation de l'incidence des taches café au lait chez ceux-ci , les mélanocytes anormaux pouvant, dans la vie adulte, produire plus de mélanine que normalement.

Cette hypothèse reste à confirmer.

Dans la présente étude, nous avons découvert des taches achromiques dans 66,6 % des cas avec une fréquence plus élevée chez les enfants de moins de 10 ans : 77 %.

Sur 26 cas porteurs de taches achromiques, 12 cas l'étaient avant l'âge de 3 ans et 19 avant l'âge de 7 ans.

- avant 1 an : 17 - 15
- entre 1 et 2 ans : 8 - 25 - 2
- entre 2 et 5 ans : 1 - 14 - 16C - 16D - 20 - 26 - 27
- entre 5 et 10 ans : 4 - 4E - 5 - 7 - 18 - 21 - 4G - 46

La répartition topographique essentielle se situe au niveau des membres surtout inférieurs, et du tronc (abdomen, thorax, dos). Nous avons aussi trois cas d'enfants porteurs de taches achromiques faciales.

Ces résultats coïncident avec ceux publiés par HURWITZ en 1970.

A 122 - les taches café au lait

- leur signification dans la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE est méconnue et leur fréquence n'est, en général, pas plus élevée que dans la population générale.

Nous avons relevé 6 cas (1 - 8 - 14 - 16 - 16D - 21) au cours de cette étude (15,7 %) dont l'âge d'apparition se situait entre 1 et 6 ans et ayant comme répartition topographique préférentielle la face et les membres supérieurs.

A 123 - les taches peau de chagrin

- semblent plus fréquentes que les précédentes (20 à 50 % selon les auteurs) et se manifestent par des plaques légèrement colorées, surélevées, plates.

- elles apparaissent soit vers 3 - 4 ans, soit après la puberté.

Personnellement, nous en avons relevé 14 cas (36 %) dont 3 seulement avant 5 ans (1 - 2 - 14), 1 entre 5 et 10 ans (3) et 10 cas à l'âge adulte (4A - 6 - 7 - 12 - 13 - 16A - 22 - 22A - 24 - 25A). Leur répartition topographique se fait essentiellement au niveau du tronc avec une localisation lombaire préférentielle.

A 124 - les Molluscum Pendulum

- signe cutané beaucoup plus rare

- 12,8 % des cas dans cette étude sont localisés à la région cervicale et à l'aine (2) et d'apparition tardive (à l'âge adulte) (1 - 2 - 12 - 18 - 23).

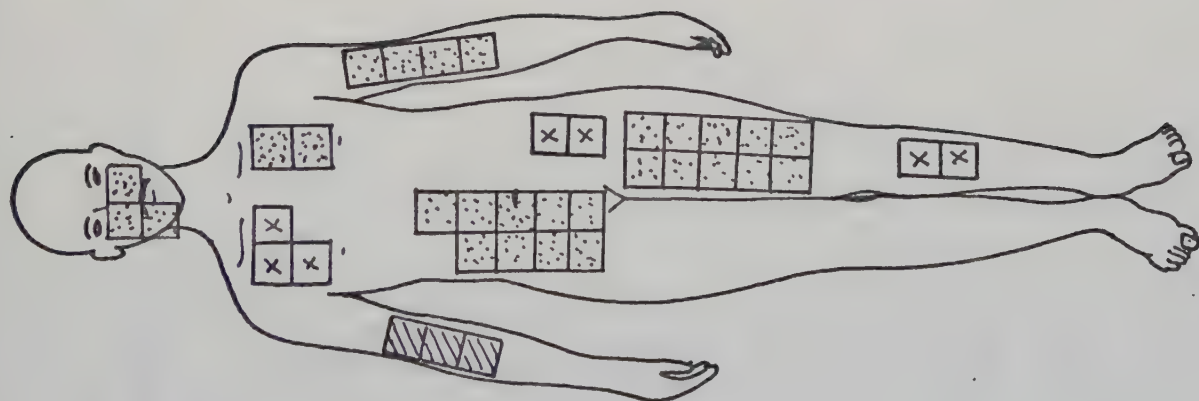
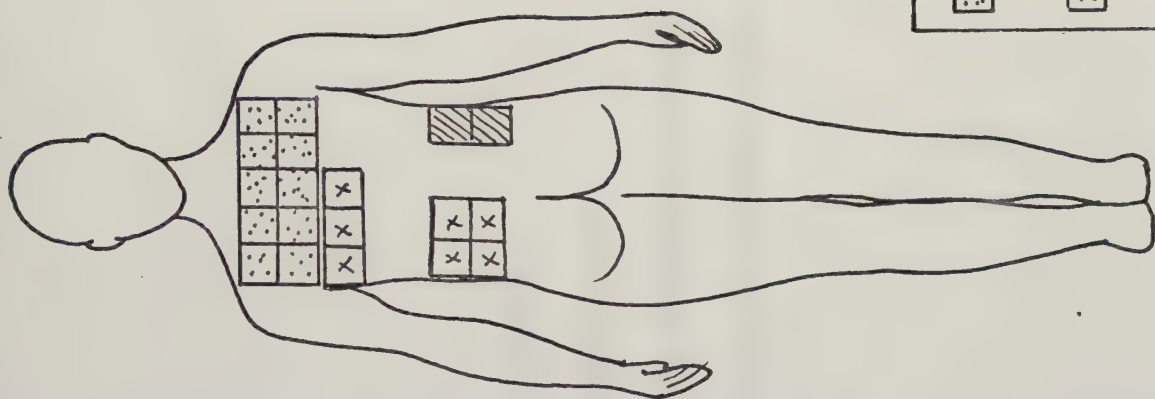
A 125 - les angiomes

- peu décrits dans la littérature concernant la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE, nous en publions 2 cas (9 - 12) au cours de cette étude.

La proportion trouvée, 5 % des cas, est-elle différente de celle existant dans la population générale ? ou peut-elle être considérée comme un stigmate cutané de cette phacomatose ?

A 126 - les lipomes

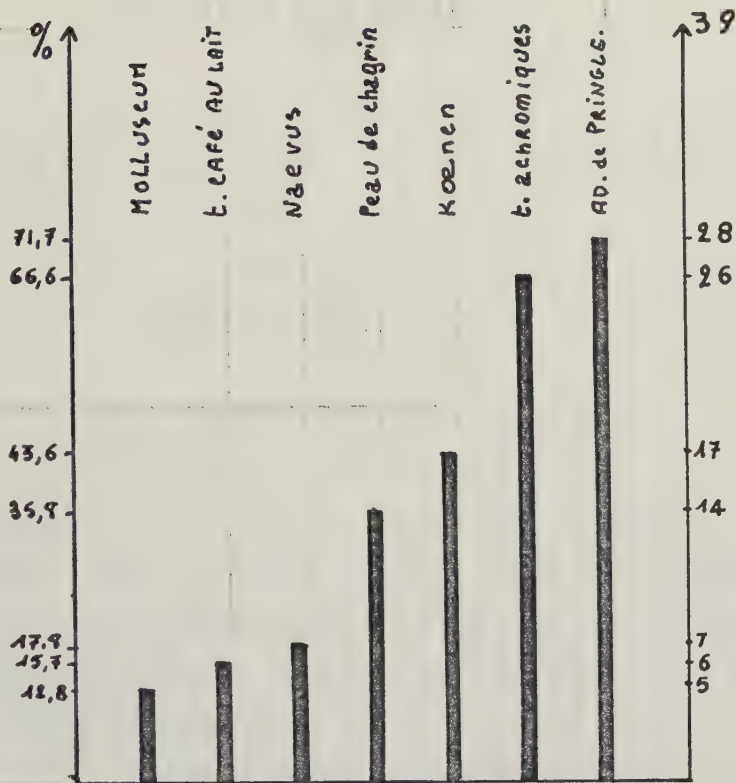
- 2 cas seulement découverts au cours de cette étude ; ils concernent le frère et la soeur au sein d'une même famille (16 - 16B) et leur présence a fait évoquer la possibilité d'une association sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE et Neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN.



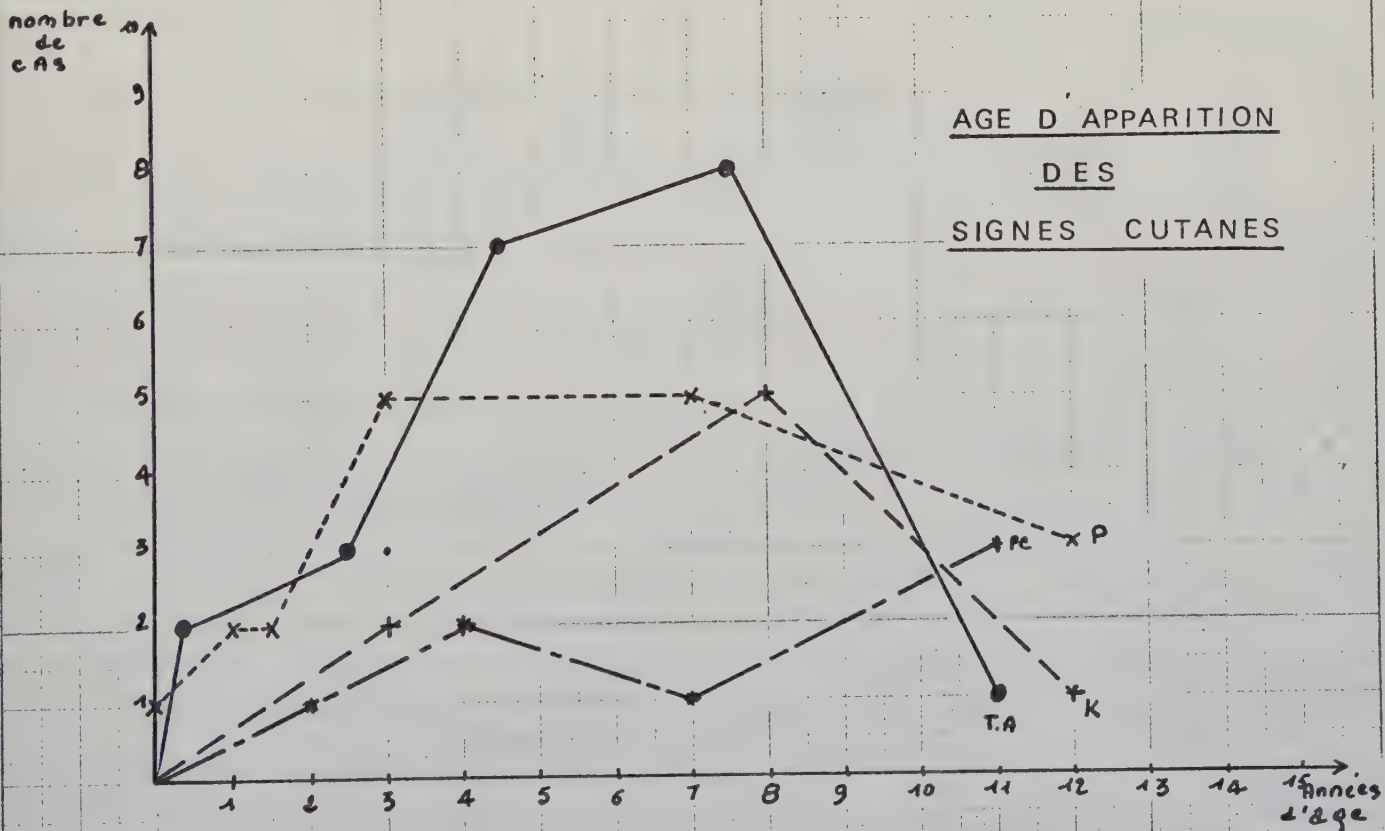
	TACHES ACHROMIQUES - 1 CAS
	TACHES PEAU DE CHAGRIN - 1 CAS
	TACHES CAFE AU LAIT - 1 CAS

topographie des signes cutanés

signes cutanés



FREQUENCE
DES
SIGNES CUTANES



AGE D'APPARITION
DES
SIGNES CUTANES

P: Pringle
T.A: t. Achromique
K: Koenen
PC: Peau chagrin.

A 127 - les nævi

- 7 cas de nævi (4A - 6 - 7 - 8 - 12 - 22A - 24), soit 17,8 % des cas dans cette étude ; il semble que ce pourcentage soit peu différent de celui trouvé dans la population générale.

Nous n'avons pas trouvé de répartition corporelle préférentielle.

A 2 : les troubles neuropsychiques

- l'atteinte du système nerveux central fait rarement défaut dans la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE ; présente dans plus de 80 % des cas, elle se manifeste, en général, par une comitialité souvent grave et plus rarement par un déficit neurologique périphérique d'origine centrale (cf. formes cliniques).

- fréquemment associée à cette comitialité, une arriération mentale dont le début est souvent concomitant et la gravité fonction de l'importance des crises convulsives.

A 21 : les troubles de l'électrogonèse

- se manifestent selon différents aspects, revêtant aussi bien celui de l'épilepsie essentielle que celui de l'épilepsie symptomatique.

- notées dans 80 % des cas dans la littérature, les crises comitiales, partielles ou généralisées, s'installent précocément au cours des deux premières années de vie en général, reviennent à intervalles variables et évoluent de façon polymorphe.

- les aspects en sont extrêmement variables, allant de la simple absence ou perte de connaissance aux crises généralisées et état de mal, la fréquence des crises, elle-même, étant très fluctuante selon l'individu, l'âge, l'effet et le résultat thérapeutique.

A 211 - syndrome de WEST et LENNOX GASTAUD :
DEFINITION.

- la manifestation initiale la plus commune de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE chez le nourrisson est constituée par les spasmes en flexion qui s'accompagnent, dans la grande majorité des cas, d'arriération mentale et d'hypsarythmie électrique constituant ainsi le syndrome de WEST qui se manifeste, en principe, avant l'âge de 1 an et dans 90 % des cas, entre 4 et 8 mois.

- dans un nombre de cas non négligeable, le tableau clinique est celui d'un syndrome de LENNOX GASTAUD ou "petit mal variant" qui apparaît avant l'âge de 7 ans avec un pic entre 3 et 5 ans et qui associe un retard psychomoteur important, des crises comitiales à type "d'absence complexe" non convulsives automatiques et des signes électroencéphalographiques particuliers à type de Pointes ondes lentes de haut voltage, généralisées à l'ensemble des deux hémisphères et survenant en courtes bouffées pendant l'enregistrement de repos.

- pour GASTAUD (1962), la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE s'accompagne d'un syndrome de WEST ou d'un syndrome de LENNOX GASTAUD dans 70 % des cas et l'on retrouve une maladie de BOURNEVILLE dans 1 à 10 % des cas (GASTAUD 9 %, CRICHTON 6 %, GOLDFREEMAN 13 %) des sujets souffrant d'un syndrome de WEST ou de LENNOX GASTAUD.

Ainsi, la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE s'inscrit au premier rang des facteurs susceptibles de favoriser l'apparition d'une hypsarythmie.

- un fait remarquable est constitué par la soudaineté de l'installation de la maladie chez un nourrisson ou un enfant dont le comportement avait été jusqu'alors normal.

A 212 - Notre étude

- sur 39 observations, 35 sujets ont présenté ou présentent encore une comitialité, soit un pourcentage de 89 % ; les crises convulsives ont été le motif d'une hospitalisation dans 25 cas
(1 - 3 - 4 - 4E - 4F - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 - 11 - 12 - 13 - 14 - 15 - 16D - 17 - 18 - 20 - 22 - 24 - 25 - 26 - 27).

Nous distinguerons deux lots : d'une part, celui d'enfants ayant présenté des spasmes en flexion ou un syndrome de WEST et, d'autre part, celui d'enfants porteurs d'autres formes de manifestations épileptiques.

1 - Spasmes en flexion et syndrome de WEST.

. Syndrome de WEST : 11 cas (28 %) d'enfants présentant un syndrome de WEST ont été retrouvés dont 10 sont certains et 1 fortement probable.

Le syndrome de WEST est apparu :

- à 3 mois : 1 cas (15)
- à 5 mois : 3 cas (1 - 4 - 17)
- à 7 mois : 2 cas (5 - 20)
- à 8 mois : 1 cas (26)
- à 12 mois : 3 cas (14 - 16D - 18)
- à 15 mois : 1 cas (8)

. Les spasmes en flexion : 3 cas d'enfants ayant présenté des spasmes en flexion avant l'âge de 1 an (4F - 10 - 25).

- dans le premier cas (4F), ceux-ci sont apparus à 1 an au décours d'un épisode fébrile sans anomalies électroencéphalographiques ni retard mental.

- dans le deuxième cas (10), les spasmes en flexion sont apparus à 10 mois, ne s'accompagnant pas d'un retard mental, hémiparésie droite par la suite. L'électroencéphalogramme n'était pas celui d'une hypsarythmie vraie.

- dans le troisième cas (25), les spasmes en flexion se sont révélés à l'âge de 3 mois s'accompagnant d'un retard mental et d'anomalies électroencéphalographiques focales.

Les circonstances d'apparition des spasmes en flexion sont variables :

- dans la moitié des, ils sont apparus sans facteur pathogène extrinsèque,
- dans 5 cas, au décours d'un épisode fébrile,
- dans 2 cas, dans les jours qui ont suivi une vaccination antioquelucheuse (Dt Coq) (n° 5, 26),
- dans 1 cas, après un traumatisme (chute dans les escaliers).

Il est à noter que dans 5 cas (1 - 10 - 17 - 18 - 25), les spasmes en flexion ont été précédés de convulsions.

Dans tous les cas, l'arriération mentale s'est manifestée de façon concomitante à l'apparition des spasmes en flexion.

L'évolution du syndrome de WEST :

- dans 10 cas (tous les cas sauf le 4), a été la même c'est-à-dire la persistance, par la suite, d'une comitialité et l'aggravation de la détérioration mentale.

En ce qui concerne les enfants ayant présenté des spasmes en flexion sans syndrome de WEST, deux sur trois ont présenté, par la suite, une arriération mentale associée à une comitialité.

- dans tous les cas sauf deux (4F et 25), un traitement hormonal (ACTH - SYNACTHENE - CORTISONE) a été nécessaire pour juguler les crises, maintenu plusieurs semaines et relayé par un traitement anticomitial classique.

- les guérisons sans séquelles sont inexistantes ; dans un cas cependant (4), l'arriération mentale minime a pu être considérée comme nulle. Par contre, les 12 cas restants présentent de graves séquelles neuropsychiques. Ces troubles résiduels se sont manifestés par des épisodes comitiaux, polymorphes, s'accompagnant toujours d'un retard psychomoteur grave et rapidement évolutif.

En somme, il s'agit de 14 cas d'enfants auparavant normaux, ayant présenté, avant l'âge de 1 an, des spasmes en flexion pour trois d'entre eux et un syndrome de WEST pour onze d'entre eux. Dans tous les autres cas sauf 1 (4), malgré un traitement hormonal précocement entrepris, l'évolution s'est faite vers une aggravation de l'état psychomoteur. L'étude génétique n'a pas permis de révéler une prédominance des spasmes en flexion parmi les formes familiales de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE; au contraire, 8 cas sur 14 correspondent à une mutation de NOVO.

2 - Autres formes de manifestations comitiales.

Partiels ou généralisés, tous les types d'épilepsie peuvent se voir, allant de la simple absence à l'état de mal épileptique. Ici aussi, dans la majorité des cas, la comitialité est apparue spontanément chez des enfants dont le développement psychomoteur était jusque-là normal.

Au cours de cette étude, nous avons relevé :

* 5 cas d'enfants ayant présenté un syndrome de LENNOX GASTAUD (4E - 6 - 7 - 12 - 13) : à 3 mois dans 1 cas (7), à 4 mois dans 1 cas (12), à 15 mois (4 E), à 4 ans (13) et à 10 ans (6). Dans les deux derniers cas (6 et 13), la symptomatologie est apparue dans les jours qui ont suivi une vaccination antityphique ou variolique.

Dans les 5 cas, le retard mental est apparu dès le début de la symptomatologie épileptique, puis s'est aggravé progressivement malgré le traitement institué (1 seul cas (4E) a nécessité l'emploi d'ACTH pendant une courte période).

* 2 cas de perte de connaissance (22 - 24)

Dans le premier cas (22), celles-ci sont apparues dès le jeune âge et ne se sont accompagnées d'aucun trouble électroencéphalographique, ni retard mental.

Dans le deuxième cas (24), les pertes de connaissance sont apparues à 18 ans chez un adolescent déjà débile.

* 1 cas (11) d'enfant ayant présenté des crises épileptiques de type BRAVAIS-JACKSON gauches surtout crurales avec BABINSKI résiduel. L'électroencéphalogramme révélait une activité lente dans les régions postérieures ainsi qu'une fragilité des structures sous corticales. L'enfant, par la suite, était opéré d'une néoformation pariétale droite.

* 13 cas (3 - 4C - 4D - 9 - I6 - I6A - I6B - I6C - I9 - 2I - 22A - 25A - 27) d'enfants qui ont présenté ou présentent toujours des crises convulsives de tout type, mal définies, dont l'électroencéphalogramme, très variable d'un individu à l'autre, révélait des signes épileptogènes focaux ou diffus.

Sur le plan génétique, ces différentes formes de manifestations comitiales semblent se trouver plus volontiers parmi les formes familiales de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE (16 cas) que parmi le lot des mutations nouvelles (5 cas). Cette proportion est significativement différente de celle trouvée parmi la population d'enfants ayant présenté des spasmes en flexion ou un syndrome de WEST.

A 213 - CONCLUSION.

- sur 39 observations, nous avons relevé 35 cas d'enfants ou adultes ayant présenté une symptomatologie épileptique (soit une proportion de 89 %) qui se répartissent en formes familiales (22 cas) et mutations nouvelles (13 cas).

- cette comitialité est apparue, dans la grande majorité des cas, dans la petite enfance chez des enfants ou nourrissons dont le développement psychomoteur était jusqu'ici normal. Chez 4 de ces enfants (5 - 6 - 13 - 26), les crises convulsives sont apparues après une vaccination anti-coquelucheuse typhique ou variolique. Ce fait post-vaccinal, déjà souligné et rapporté par le Pr. GASTAUD, ne semble pas n'être qu'une coïncidence entre l'âge d'apparition de la comitialité et l'âge auquel se pratiquent les vaccinations.

- quant à l'évolution, on a pu noter une stabilisation des crises, quant à leur fréquence et leur gravité sous traitement antiépileptique (celui-ci comportant, en principe, l'association de 2 ou 3 anticomitiaux). Mais les guérisons sans séquelles d'une part, ou la cessation des crises à l'arrêt du traitement d'autre part, sont rarissimes ou de courte durée.

A 22 : l'arriération mentale

- notée dans 70 % (KISSEL 1953) à 78 % des cas (BORBERG 1931), l'arriération mentale est un des piliers de la pathologie de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE dont elle suit l'évolution vers l'aggravation.

- elle peut aller de la simple débilité aux formes les plus prononcées de l'idiotie et se manifester par une régression intellectuelle associée à des troubles de la sphère affective.

- pour CRITCHLEY et KISSEL, les troubles mentaux progressent lentement, se manifestent surtout par des épisodes psychotiques sur fond oligophrénique, ou parfois par une teinte schizophrénique.

Quant aux troubles du comportement, ils se manifestent plutôt par des actes d'agressivité, clasticité, cruauté ou, enfin, par des actes antisociaux.

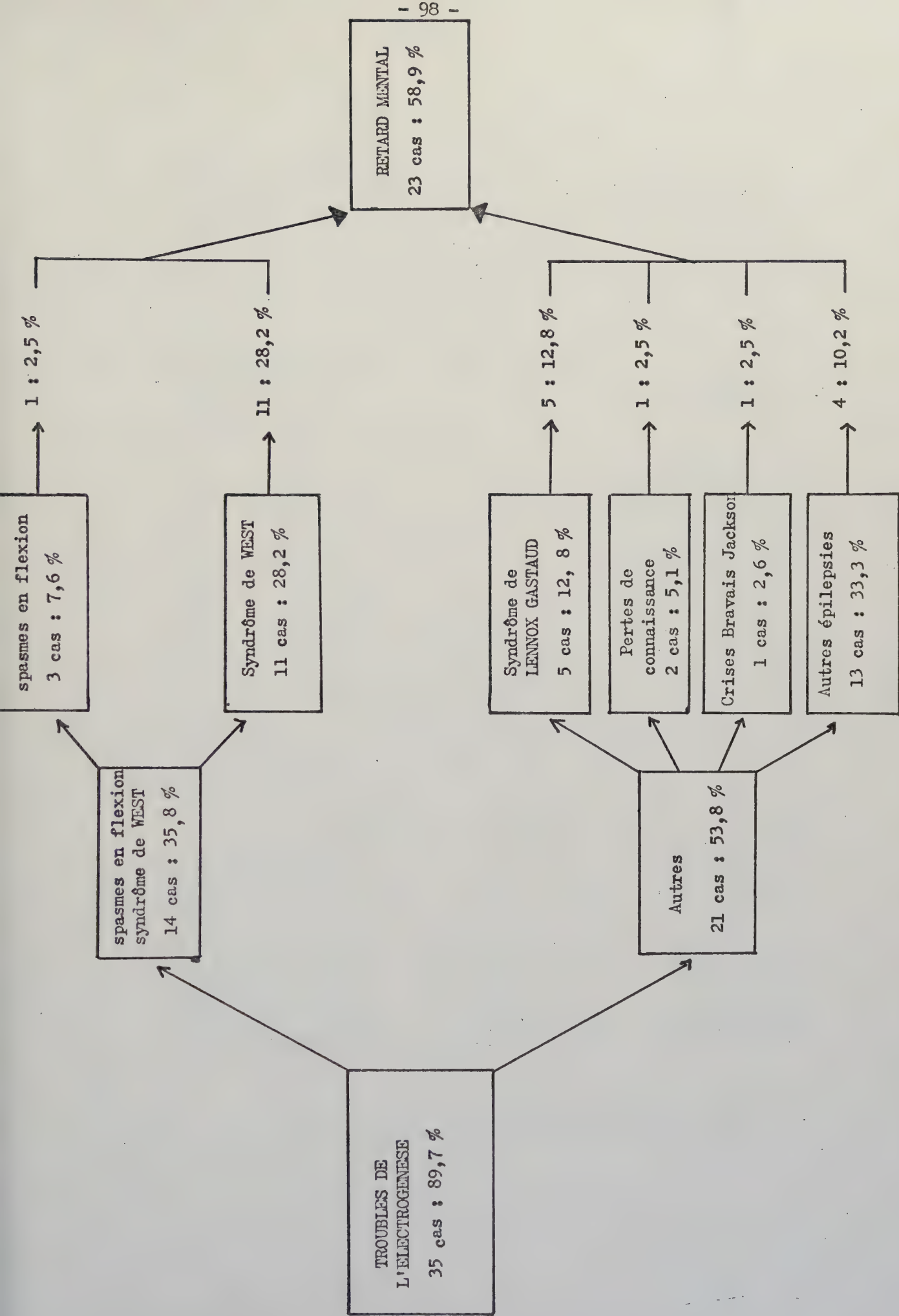
- le déficit mental, dans la majorité des cas, s'observe dès l'installation d'une comitialité chez des enfants dont le développement psychomoteur était jusqu'ici normal ; cependant, nous avons relevé personnellement un cas (n° 6) où la régression psychique (qui a débuté à l'âge de 10 ans alors que la scolarité et le développement psychomoteur avaient été jusqu'alors normaux) a précédé l'apparition de crises convulsives. Dans tous les autres cas, le déficit mental est apparu après l'installation d'une comitialité et celui-ci s'est avéré être d'autant plus sévère que la comitialité était plus grave.

Sur 39 observations, nous avons relevé :

- 23 cas d'arriération mentale (59 %)
- 16 cas graves avec un coefficient intellectuel inférieur à 40
- 3 cas dont le coefficient intellectuel oscillait entre 40 et 60
- 4 cas dont le coefficient intellectuel était supérieur à 60 mais inférieur à 70.

Si tous les cas d'arriération mentale sont précédés ou accompagnent une comitialité, la réciproque n'est pas vraie : tous les enfants ayant présenté des crises convulsives ne sont pas tous retardés mentaux. C'est le cas de deux enfants (4F - 10) qui ont présenté des spasmes en flexion sans signes électriques d'hypsarythmie et de douze enfants ayant, dans leurs antécédents, des épisodes comitiaux focaux ou généralisés et qui n'en ont gardé aucune séquelle neuropsychique (4C - 4D - 4F - 9 - 10 - 16A - 16B - 16C - 19 - 22 - 22A - 26A).

Par contre, tous les enfants ayant présenté des spasmes en flexion avec hypsarythmie électrique ont un retard psychomoteur sévère.



En somme, il semble que la détérioration mentale, existant probablement à l'état potentiel de part les perturbations anatomiques cérébrales de la maladie, soit révélée et aggravée par l'apparition d'une comitialité, celle-ci étant elle-même engendrée par la détérioration des structures cellulaires cérébrales au cours de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE.

A 3 : les calcifications intracrâniennes

- sont fréquentes dans 50 % des cas pour RAVAULT qui distingue deux aspects différents :

A 31 : d'une part, les calcifications profondes

- autour du troisième ventricule et des ventricules latéraux, uniques ou multiples, qui correspondent aux nodules tubéreux qui auraient subi une surcharge calcique.

A 32 : d'autre part, les calcifications superficielles

- sous la forme de taches opaques de 5 à 10 mm. de diamètre, arrondies, plus ou moins homogènes, de petite taille et qui peuvent, par leur confluence, donner un aspect floconneux,

- ces calcifications sont osseuses ; il s'agit de plaques d'ostéosclérose de la voûte crânienne, soit par hyperostose de la table interne, soit dans le diploë lui-même.

ACKERMANN a montré qu'une véritable ostéopétrose de la voûte pouvait être responsable des opacités.

A 33 : Enfin, le base du crâne peut, elle-même, être densifiée.

Au cours de cette étude, sur 39 observations, nous avons retrouvé 31 interprétations radiographiques du crâne.



CALCIFICATIONS INTRACRANIENNES

- les investigations radiologiques ont été pratiquées en général lors du bilan initial de la comitialité, c'est-à-dire lors des premières manifestations convulsives quel que soit l'âge d'apparition de celles-ci.

- dans 17 cas, la radio du crâne a permis de mettre en évidence des calcifications intracrâniennes (53 %) (cas n° 1-2 - 7 - I3 - I4 - I5 - I6 - I6D - I8 - I9 - 20 - 22 - 22A - 23 - 24 - 25 - 27) apparues respectivement à 7 mois (I5), 14 mois (25), 2 ans 1/2 (2 - I6D - 20), 3 ans (27), 4 ans (I9), 5 ans (1), 8 ans (I8), 10 ans (7 - I4) ; les 6 cas restants représentent des découvertes radiologiques, à l'âge adulte, de signes radiologiques préexistants probablement.

- dans la majorité des cas, ces images sont celles de nodules finement calcifiés médians, souvent para-ventriculaires dont l'apparition semble se situer plus volontiers à partir de 4 ans et dont le nombre semble croître avec l'âge.

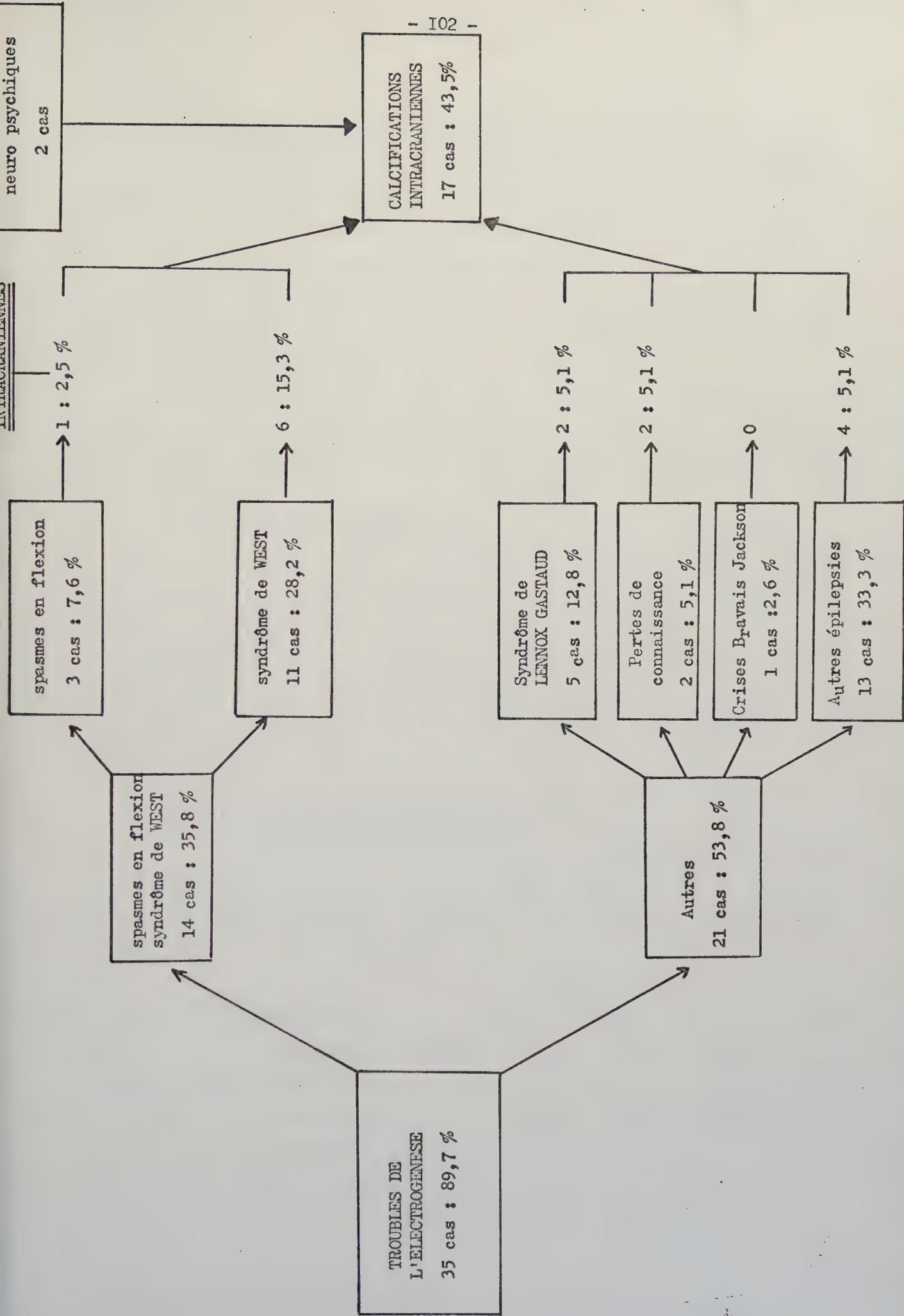
- il est à noter dans 1 cas (2), l'existence de calcifications intracrâniennes sans signes neuropsychiques accompagnateurs concomitants. Par contre, tous les cas présentant des calcifications ont un retard mental, sauf 1 cas (I9).

- la radio du crâne a permis, par ailleurs, de confirmer 4 cas de macrocéphalie (3 - 5 - IO - II), 1 cas de microcéphalie (26) et 2 cas de turicéphalie (8 - I6). Parmi les 4 cas de macrocéphalie, 2 présentaient une tumeur intracrânienne avec hypertension intracrânienne nécessitant un geste chirurgical.

- à noter aussi que parmi ces 7 cas d'anomalies morphologiques crâniennes, il n'a pas été retrouvé de calcifications intracrâniennes.

En somme, les calcifications intracrâniennes, d'apparition tardive, inconstantes, ont essentiellement pour signification la confirmation d'un diagnostic souvent déjà établi.

Elles semblent, par contre, être d'un intérêt plus important pour suivre l'évolution de la maladie.



A 4 : les signes oculaires : phacomatoses rétiniennes

- les manifestations ophtalmologiques de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE, moins fréquentes que les troubles neuro cutanés, se rencontrent dans 20 à 30 % des cas (212).

- ces lésions, très inconstantes, peuvent exister dans la première année de vie; cependant, elles apparaissent plus volontiers après l'âge de 3 ans et sont donc de peu d'intérêt pour un diagnostic précoce.

- les manifestations les plus classiques sont le phacome rétinien et les taches rétiniennes ; les autres signes ophtalmologiques, plus rares, seront décrits avec les formes cliniques.

A 41 : le phacome rétinien

- représente la manifestation la plus fréquente et la plus classique de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE. Elle se rencontre dans la moitié des cas environ. Il s'agit de tumeurs rétiniennes, uniques ou multiples, nodulaires, saillantes, bosselées, uniformes, non pigmentées, qui siègent au voisinage de la papille et qui peuvent subir une dégénérescence kystique (55).

A 42 : les taches rétiniennes

- grises, blanches ou jaunâtres, elles sont planes à bords flous, siègent dans la région péripapillaire en avant des vaisseaux rétiniens et peuvent être uniques ou multiples (158).

A 43 : Notre étude

- un examen ophtalmologique a été pratiqué chez 33 malades et dans 17 cas, celui-ci s'est avéré pathologique, révélant l'existence, soit d'un phacome (10 cas) juxtapapillaire uni ou bilatéral, soit de taches rétiniennes (9 cas), elles-mêmes unies ou bilatérales, soit, enfin, la présence, chez le même sujet, des deux anomalies (2 cas).

- les signes oculaires ont été découverts :
 - à 1 mois : 1 cas (1)
 - à 5 mois : 2 cas (15 - 17)
 - entre 2 et 4 ans : 7 cas (2 - 10 - 18 - 19 - 25 - 26 - 27)
 - entre 5 et 10 ans : 1 cas (4E)
 - après 10 ans : 6 cas (6 - 9 - 12 - 23 - 24 - 25A)

- résultats des fonds d'oeil pratiqués :

Examen normal dans 16 cas :

- . phacome bilatéral : 4 cas (12 - 17 - 26 - 27)
- . phacome unilatéral D : 4 cas (2 - 19 - 23 - 25A)
- . phacome unilatéral G : 2 cas (9 - 24)
- . plaques rétiniennes bilatérales : 2 cas (6 - 10)
- . plaques rétiniennes unilatérales D : 5 cas (4E-9-15 - 18 - 25)
- . ? plaques rétiniennes unilatérales G : 2 cas (1 - 23)

Dans 2 cas (9 - 23) coexistent, chez le même sujet, les deux anomalies. Un oeil est porteur d'un phacome, l'autre de taches rétiniennes.

Parmi les 10 cas de phacome, nous avons le cas d'un enfant de 17 mois (26) qui a subi une énucléation de l'oeil gauche pour suspicion de tumeur maligne ; celle-ci s'avérait être à l'étude anatomopathologique un phacome très évolutif mais bénin.

Remarques.

. tous les enfants chez qui le fond d'oeil était pathologique avant l'âge de 5 ans, présentaient une forme grave de la maladie avec retard mental dans tous les cas, sauf 5 (2 - 9 - 10 - 23 - 25A).

. par contre, 7 cas d'enfants ou adultes gravement atteints avaient un fond d'oeil normal.

. enfin, dans 3 cas, le fond d'oeil était perturbé chez des enfants ne présentant qu'une forme frustre de la maladie.

CONCLUSION.

Les manifestations oculaires dans la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE sont fréquentes (51,5 %).

Elles entraînent peu ou pas de troubles visuels et ne nécessitent, en principe, pas de traitement compte tenu de la bénignité des lésions.

Cependant, celles-ci sont évolutives, ce qui peut expliquer leur fréquence plus élevée chez l'adulte (dans cette étude, 33 % d'anomalies oculaires chez les enfants de moins de 10 ans contre 51,5 % chez les adultes).

B - FORMES CLINIQUES.

La sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE est une affection d'un grand polymorphisme ; le tableau classique de l'épilepsie peut se trouver amputé des éléments les plus caractéristiques de l'affection et revêtir les aspects cliniques les plus variés, d'une part en fonction de l'âge et de l'évolutivité de la maladie et, d'autre part, en fonction des localisations viscérales que celle-ci peut atteindre.

B 1 : Formes selon l'âge et formes de début

B 11 : formes avec malformations congénitales

Il a été rapporté quelques cas de malformations congénitales à type d'agénésie nerveuse, spina bifida, malformations cardiaques, oculaires ou digestives.

Pour notre part, nous n'avons pas trouvé de cas semblables ; cependant, dans certaines généalogies de malades porteurs de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE, il existe des cas d'enfants collatéraux ou parents proches, décédés de malformations congénitales diverses.

B 12 : signes cutanés précoces

Les signes cutanés les plus précoces, les plus fréquents et par lesquels, souvent, se manifeste en premier lieu la maladie, sont représentés par les taches achromiques.

FITZPATRICK et COLL disaient : "si des enfants ont des taches achromiques à la naissance, il est probable que la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE est présente ; si les taches sont associées à une comitialité, il devient alors hautement probable que les enfants soient atteints".

Présentes dans 80 à 90 % des cas avant 5 ans, parfois à la naissance, ces taches sont d'un intérêt diagnostique indiscutable et doivent être systématiquement recherchées à la lampe de WOOD chez tout enfant porteur d'une débilité ou d'une comitialité.

B 13 : troubles neuropsychiques précoces

- décrits précédemment, les spasmes en flexion constituent la manifestation initiale la plus commune de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE chez le nourrisson.

- l'âge d'apparition du syndrome de WEST ou d'une hypersarythmie se situe généralement avant 1 an et plus particulièrement entre 4 et 8 mois, et dans 1 à 10 % des cas, la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE peut être mise en cause et soupçonnée.

- rarement inaugurale, l'arriération mentale suit généralement de près l'apparition de spasmes en flexion et est d'autant plus grave que la comitialité est plus importante.

B 14 : rôle de la vaccination

- en 1966, le Docteur BERNARD (MARSEILLE) rapportait 2 observations d'enfants atteints de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE dont les premières manifestations étaient apparues une semaine après une vaccination antivariolique.

- pour notre part, nous rapportons 4 cas d'enfants (5 - 6 - 13 - 26) ayant présenté, quelques jours après une vaccination anticoquelucheuse (2 cas), antivariolique (1 cas), antityphique (1 cas), des spasmes en flexion ou une comitialité focale ou généralisée.

- le rôle de la vaccination dans l'apparition de la comitialité n'est pas encore déterminé ; cependant, il semble, dans les cas présents, que la vaccination joue le rôle de facteur déclenchant, au même titre qu'une affection pathogène, un traumatisme, une hyperthermie.

B 2 : formes viscérales

SCHMITT, en 1972, relève 448 formes viscérales de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE, avec la fréquence suivante :

. rein	:	43 %	
. coeur	:	24 %	{ Rhabdomyome 21,7 %
			{ Malformation 2,8 %
. poumon	:	9,7 %	
. foie	:	3,1 %	
. thyroïde	:	2,8 %	
. ovaires	:	2,7 %	
. intestin	:	2,7 %	
. utérus	:	2,3 %	
. pancréas	:	2,3 %	
. surrénales	:	1,7 %	

B 21 : atteinte rénale et urogénitale

- parmi les phacomatoses, la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE est celle dont les complications rénales sont les plus fréquentes (133) ; l'atteinte urinaire est plus rarement observée. Pour SCHMITT (1972), la distribution des lésions urogénitales se fait de la façon suivante :

. rein	:	208
. vessie	:	1
. ovaires	:	12
. utérus	:	10
. testicule	:	1

L'atteinte rénale vient au premier rang des localisations viscérales, avec une fréquence variant, selon les auteurs, de 40 % (LABRUNE 1970) à 80 % (FISCH et collaborateurs).

Cliniquement souvent muette, elle n'est, en pratique, que très rarement découverte à l'examen clinique chez le nourrisson. Dans un petit nombre de cas, c'est l'apparition de signes fonctionnels d'appel qui attirent l'attention. Ces signes d'appel se manifestent par :

- des douleurs (45 % des cas)
- une hématurie (30,9 % des cas)
- des signes cliniques de choc (15,3 % des cas)
- des troubles mictionnels, fébriles, ou d'hypertension artérielle.

La latence clinique est cependant observée dans 9,8 % des observations (33 bis).

Dans la majorité des cas, la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE est connue et un bilan rénal radiologique est effectué, l'urographie intra veineuse restant l'examen radiologique de base permettant de révéler :

- soit l'existence de kystes rénaux (rares)
- soit de malformations de l'arbre urinaire (rein double, rein en fer à cheval, agénésie rénale ou urétérale)
- soit, le plus fréquemment, l'existence de tumeurs rénales : hamartomes ou angio myolipomes.

B 211 - Les hamartomes

Tumeurs bénignes, de taille variable (de 2 à 20 cm de diamètre), multiples et bilatérales; dans 66 % des cas, elles refoulent le parenchyme avoisinant et ne comportent pas de limite capsulaire nette (79).

La femme est deux fois plus souvent atteinte que l'homme et l'âge moyen de découverte de l'atteinte hamartomateuse est de 31 ans, avec des extrêmes de 11 à 77 ans (33 bis).

Sur le plan anatomo clinique, l'hamartome, développé aux dépens du tissu mésenchymateux du blastème métanéphrotique, est constitué de différents tissus d'origine mésodermique :

- . tissu musculaire lisse, normal ou indifférencié,
 - . tissu adipeux
 - . tissu vasculaire, volontiers angiomateux
- dont la proportion détermine la dénomination : angio lipome, angio myolipome, fibrolipome, fibro myolipome (79).

Ces tumeurs évolutives ne dégénèrent jamais mais s'accompagnent, le plus souvent, de complications à type :

- . d'hématome péri rénal
- . d'hématome rétro péritonéal
- . d'insuffisance rénale par destruction des structures rénales.

Sur le plan radiologique :

A l'urographie intra veineuse, on note une augmentation du volume des reins, uni ou bilatéral, à contours irréguliers, inhomogènes, avec des zones claires correspondant à des composants tissulaires graisseux.

Des déformations des calices et bassinets (243).

Sur l'artériographie rénale : (qui doit être effectuée systématiquement lorsque l'urographie intra veineuse n'est pas normale) :

- au temps partiel : des artères tortueuses, pelotonnées, irrégulières, anarchiques, présentant des déformations anévrismales en "grappe de raisin",
: un ralentissement de la circulation intra tumorale.
- au temps capillaire : une hyper vascularisation tumorale dans 88 % des cas et des zones avasculaires dans 90,7 % des cas.
- au temps veineux, il peut exister un aspect stratifié des veines, en "pelure d'oignon" (14,4 % des cas), mais pas d'image de thrombose veineuse.
Il n'y a pas de retour veineux précoce.

A côté de ces signes tumoraux, il a pu être observé des signes angio graphiques d'hématome péri rénal (33 bis).

Sur le plan thérapeutique :

Le mauvais pronostic de la maladie de BOURNEVILLE incite à l'abstention chirurgicale. Seule une complication hémorragique non contrôlée par un traitement médical constitue une indication formelle de néphrectomie.

B 212 - Les kystes rénaux

Sont rares. KISSANE et SMITH en 1971 notent que les lésions kystiques rénales de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE ont des caractéristiques macro et microscopiques des maladies rénales polykystiques des adultes. Par contre, POTTER décrit une différence qui porte sur l'augmentation du tissu conjonctif interstitiel dans le cas de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE.

L'association de kystes et d'angio myolipomes serait un signe pathognomonique de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE.

B 213 - Les Hypernéphromes vrais.

Ont été observés, mais sont rares et peu décrits (I35).

B 214 - Les malformations rénales et urinaires.

Peuvent remplacer ou co-exister avec les hamartomes et se manifester par une agénésie rénale ou urétérale, des anomalies de l'appareil génital, des reins doubles ou en fer à cheval.

B 215 - Les tumeurs malignes

Rarissimes (8 cas ont été décrits de sarcomes avec métastases). Elles peuvent être suspectées sur la désorientation des vaisseaux, la présence de flaqes irrégulières de produit de contraste et d'un retour veineux précoce.

- Sur les 39 cas de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE observés, une urographie intra veineuse a été pratiquée dans 14 cas : (2 - 8 - 9 - I2 - I3 - I4 - I7 - 20 - 21 - 22 - 23 - 24 - 26 - 27).

Dans 11 cas, elle s'est avérée normale : (2 - 8 - 9 - I3 - I4 - I7 - 20 - 21 - 22 - 26 - 27).

Dans un seul cas (24), l'urographie intra veineuse a été pratiquée à la suite de la découverte d'une masse abdominale dans le flanc droit.

Dans les autres cas, elle a été pratiquée au cours de bilans systématiques.

Chez deux adultes, de 21 à 46 ans (cas n° 23 et 24) et chez une fillette de 13 ans (cas n° I2), l'urographie a révélé des lésions pathologiques :

Chez la fillette de 13 ans (cas n° 12) :

On notait l'absence d'opacification de l'urtère gauche ainsi qu'une anarchie calicielle gauche.

Dans le cas n° 23 : il s'agissait de lésions bilatérales, prédominantes à droite, avec étirement et refoulement des bassinets par compression extrinsèque des calices.

Dans le cas n° 24 : les lésions sont aussi bilatérales avec néoformations refoulant le pyélogramme. L'ablation chirurgicale de la tumeur, dans ce dernier cas, confirmera la nature angio fibrolipomatuse de celle-ci (cf. Anatomopathologie).

A côté de ces découvertes radiologiques qui semblent les plus fréquentes, il existe de nombreuses formes inapparentes. Ainsi, au cours de notre étude, nous avons relevé le cas d'un enfant de 2 ans 1/2 (cas n° 20), décédé brutalement d'une rupture d'anévrisme aortique, chez qui il a été découvert, à l'examen anatomo pathologique, lors de la vérification, l'existence, au niveau des reins, de lésions kystiques alors que l'urographie intra veineuse paraissait normale.

Le faible pourcentage des lésions rénales observées au cours de cette étude (10,3 % des cas) pourrait trouver une explication dans :

- . d'une part, l'âge relativement peu élevé de la population observée,
- . d'autre part, la latence des signes cliniques de cette localisation viscérale.

B 22 : Atteintes cardiovasculaires

Aux manifestations cardiaques de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE, nous associerons les manifestations vasculaires, à type d'anévrismes aortiques découverts chez 2 enfants (cas n° 20 et 26).

B 221 - Manifestations cardiaques.

Sont essentiellement représentées par les rhabdomyomes. Cependant, des malformations cardiaques, bien que rares, peuvent être observées.

- RHABDOMYOMES :

Ils prennent la deuxième place dans les atteintes viscérales de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE, après l'atteinte rénale (177). Leur fréquence est variable selon les auteurs : 5 à 10 % d'après JUNG en 1975, à 46 % des enfants ou nourrissons décédés de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE, selon BATCHELA et MAUM.

Le Rhabdomyome est avant tout une tumeur de l'enfant, congénitale; selon PERNOT, 25 % des cas concernent des nouveaux-nés et 50 % des enfants de moins de 1 an et l'on retrouve une sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE dans plus de la moitié des cas.

Ce ne sont pas des tumeurs malignes, mais elles n'en demeurent pas moins graves. Leur gravité tient :

- d'une part, à leur localisation (ventriculaire et en particulier, septale),
- d'autre part, à leur retentissement sur l'hémodynamique et sur le tissu de conduction (177).

Leur expression et leur tolérance clinique varient selon que la tumeur fait saillie (nodules sous endocardiques) ou non. Les premières se traduisent rapidement par des signes d'obstruction de la voie aortique ou pulmonaire avec cyanose, asystolie aiguë

Les secondes sont découvertes plus tardivement à l'occasion de troubles du rythme ou de la conduction.

- la présence de calcifications intra tumorales est très caractéristique mais inconstante. Celles-ci permettent de confirmer la nature de la tumeur (PERNOT 1972) puisqu'elles sont animées du même mouvement que l'ombre cardiaque, ce qui les différencie des calcifications valvulaires (ANDRE).

- le plus souvent, l'atteinte cardiaque est silencieuse, méconnue et découverte à la vérification anatomique. Ainsi, l'évolution précocement gravissime, peut rester longtemps favorable.

LES MALFORMATIONS CARDIAQUES.

Ne sont pas rares; des cas de communication inter ventriculaires, sténose congénitale des gros vaisseaux, anévrismes aortiques, transposition des gros vaisseaux, sténose mitrale, canal artériel, ont été observés (133).

Notre étude ne nous a pas permis de découvrir de rhabdomyomes cliniquement décelables. Par contre, nous avons un cas de valvulopathie congénitale.

Sur 39 observations, nous avons retenu les faits suivants :

- un enfant (cas n° 1) qui a présenté, à 1 mois, un syndrome de WOLF-PARKINSON-WHITE, avec insuffisance cardiaque et souffle mésosystolique. Sous traitement tonocardiaque, les signes cliniques et électriques ont disparu définitivement.

- un enfant, décédé à 2 ans 1/2, d'un anévrisme de l'aorte, présentait, à l'autopsie, deux rhabdomyomes (cas n° 20), l'un dans la région épicaudique, de taille limitée, l'autre dans la région sous endocaudique plus volumineux.

Ces rhabdomyomes étaient parfaitement méconnus et silencieux.

- une jeune femme de 28 ans (cas n° 9), porteuse d'une valculopathie (I A + R A), découverte à l'âge de 3 ans et opérée par le Pr MIKAELOFF (prothèse de BJORK). Le compte rendu opératoire révélait un myocarde très altéré, blanchâtre, un ventricule gauche très dilaté, une insuffisance aortique massive avec valve tricuspide, anévrisme du sinus

de Vasalva d'origine congénitale, une aorte en forme d'entonnoir, une volumineuse coronaire droite.

B 222 - Les manifestations vasculaires.

Nous rapportons ici deux cas déjà publiés par les Pr FREYCON et LARBRE en 1971 (20 - 26) d'enfants porteurs d'anévrisme aortique.

L'absence de toute notion étiologique, infectieuse, traumatique, ou de dystrophie élastique héréditaire concernant ces cas d'anévrisme aortique et la très faible probabilité d'une association fortuite incitent à considérer ces manifestations vasculaires comme liées à la phacomatose (I38), ceci d'autant plus que les lésions constatées rappellent celles des dysplasies gènes conjonctivales, assez souvent associées aux phacomatoses, notamment à la neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN.

En outre, en cas d'hamartome rénal, l'artériographie peut révéler des ectasies appendues aux artérioles, isolées ou groupées en amas et qui sont considérées comme des anévrismes des branches de division des artères rénales.

En dehors des anévrismes :

-des cas d'angiomes ont été rapportés : angiome caverneux hépatique, avec dilatation irrégulière de l'artère hépatique décrit par VIAMONTE et Collaborateurs,

-ainsi que des cas d'atteintes de vaisseaux cérébraux à type de dilatations et rétrécissements.

CONCLUSION : MORETTI rapportant un cas d'association de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE et de maladie de MARFAN, cette publication (à laquelle s'ajoute celle de MIELKE qui rapporte un cas de maladie de MARFAN chez un enfant porteur de neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN) vient renforcer l'hypothèse selon laquelle l'association Sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE, dystrophie du tissu élastique n'est pas fortuite.

Le Professeur LARBRE serait même partisan de ranger la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE parmi les étiologies de la dystrophie élastique de l'aorte.

B 23 : Formes à manifestations pulmonaires.

En 1913, pour la première fois, BOHN signale l'existence de cavités kystiques pulmonaires à l'autopsie d'un malade décédé de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE (13).

En 1935, BEERG et VEJLENS décrivent l'image radiologique devenue classique des poumons en "rayons de miel".

Les localisations pulmonaires au cours de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE sont rares (8 % selon KISSEL et SCHMITT) et semblent survenir de façon prédominante chez la femme de 20 à 40 ans, alors que la maladie est également fréquente dans l'un et l'autre sexe.

Sur le plan clinique et évolutif : les signes révélateurs sont les suivants :

- la dyspnée, progressivement invalidante
- les hémoptysies, beaucoup plus rares, mais récidivantes,
- la survenue spontanée de pneumothorax qui sont souvent récidivants et bilatéraux et de pronostic péjoratif.

Sur le plan radiologique : les images observées correspondent au classique "poumon en rayon de miel" :

- images finement cerclées
- polycycliques
- prédominantes aux bases et pouvant être modifiées par des zones de densification.

Sur le plan fonctionnel respiratoire :

ROUJEAU et MOREL insistent sur certains aspects du profil fonctionnel respiratoire qui témoignent d'une altération marquée de tous les paramètres ventilatoires et d'une tendance à l'hypoxie sans hypercapnie faisant discuter l'existence d'un bloc alvéolo capillaire.



POUMONS "EN RAYONS DE MIEL"

La fibrose se manifeste par un syndrome restrictif avec troubles de la diffusion alvéolo capillaire (bloc alvéolo capillaire) et tendance à l'hypoxie sans hypercapnie, et parfois par un syndrome obstructif inexpliqué.

Sur le plan anatomique :

Les lésions responsables de ces manifestations pulmonaires sont à type de fibrose interstitielle diffuse, avec, sur le plan macro scopique :

- la formation de petits kystes contenant de l'air ou un liquide séreux. Certaines de ces cavités corticales peuvent se rompre et déterminer l'apparition de pneumothorax, ces derniers représentant la forme la plus sévère de la maladie.

NOTRE ETUDE :

Hormis trois cas de pneumopathies chez de très jeunes enfants ayant nécessité leur hospitalisation, et ayant ainsi permis de découvrir qu'ils étaient porteurs de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE, les signes pulmonaires sont, en général, le fruit d'explorations radiologiques.

Ainsi, des radios pulmonaires ont été pratiquées dans tous les cas et, dans 7 cas seulement, elles se sont révélées pathologiques. Les anomalies radiologiques révélées ont été les suivantes :

- pneumopathies : 3 cas (4-4D-I3)
- surcharge hilare droite ou gauche, ou droite et gauche : 2 cas (4C - 4F)
- kystes pulmonaires : 2 cas (I3 - 25A)
- fibrose pulmonaire : 1 cas (22)
- pneumothorax : 1 cas (25A)

Il est à noter que si les signes radiologiques à type de pneumopathie et (ou) surcharge hilaire ont été découverts chez de jeunes enfants d'une même fratrie, toutes les autres anomalies l'ont été chez des adultes ou des adolescents.

I - LES SIGNES DE PNEUMOPATHIE ET SURCHARGE HILAIRE :

Ont été découverts chez 4 enfants d'une même fratrie, hospitalisés pour convulsions fébriles. Il est difficile de préciser si les signes cliniques et radiologiques révélés lors des épisodes fébriles ont une relation directe ou non avec la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE.

II- LES KYSTES PULMONAIRES :

Ont été retrouvés :

- chez une jeune femme de 31 ans (cas n° 13), porteuse d'une forme grave de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE, et révélés au cours d'une hospitalisation pour pneumopathie fébrile.

A la radio, les images kystiques sont particulièrement bien visibles au niveau du I/3 moyen du champ pulmonaire droit,

- chez une autre femme de 35 ans (cas n° 25A), qui aurait présenté par ailleurs plusieurs épisodes de pneumothorax spontanés.

III-PNEUMOTHORAX :

Cf. cas n° 25 A, regrettant de n'avoir plus de détails à ce sujet.

IV -FIBROSE PULMONAIRE :

Il s'agit d'un cas (n° 22) de fibrose radiologique et fonctionnelle chez un patient de 47 ans, présentant, par ailleurs, de nombreux stigmates de la maladie.

Sur le plan fonctionnel respiratoire, les résultats ont été les suivants (examen pratiqué le 4.12.1975) :

Spirométrie : CV = 4,9 l CU BT PS = 5,310 l
CV th = 3,750 l (NANCY) 4,950 l (CECA)

$$\frac{\text{CV mesurée}}{\text{CV théorique}} = 141,60 \%$$

$$\text{VE MS} = 3,3 \text{ l et } \frac{\text{VEMS}}{\text{CV}} = 67,34 \%$$

Volume résiduel : VR = 1,7 l
CT = 6,6 l
 $\frac{\text{VR}}{\text{CT}} = 25,75 \%$

Transfert du CO : $\frac{\text{Hcl}}{\text{Hc}} = 0,709$

$$\text{In} = 0,364$$

$$\text{K} = 1,95 \quad \text{Th} = 4,15$$

$$\text{Tl CO} = 14,70$$

$$\frac{\text{Tl CO}}{\text{VA}} = 2,26 \quad \text{Th} = 5,10$$

Oxymétrie

pp O2

53

84

75 - 110

saturation oxy
hémoglobinique

92

96,5

95 - 98

EQUILIBRE ACIDO BASIQUE

Ph

7,46

7,42

7,40

pp CO2

33

31

40

H CO3

23

19,5

24

contenu total
en CO2 en mMOL/l

23,5

20

25

Ces résultats confirment l'existence d'une fibrose pulmonaire débutante avec léger bloc alvéolo capillaire. La scintigraphie pulmonaire normale à gauche montre, à droite, une légère diminution de la perfusion à la base du champ droit.

B 24 : FORMES OSSEUSES :

L'insuffisance des enquêtes radiologiques associée à la rareté de la maladie, est à l'origine d'une méconnaissance des signes radiologiques qui sont, en réalité, plus fréquents (190).

Les atteintes osseuses, d'autant plus fréquentes que le sujet est plus âgé, sont retrouvées avec une fréquence variable : 30 à 80 % selon les auteurs. Le dernier pourcentage semble pourtant excessif si l'on considère que dans la plupart des cas, on a affaire à une population de malades relativement jeunes.

Nous avons décrit, dans les signes cardinaux de la maladie, les lésions crâniennes ; aussi, nous bornerons-nous, dans ce chapitre, à décrire les autres formes d'atteintes osseuses : celles concernant le rachis, les os longs et les autres os.

B 241 - Au niveau du rachis :

Les lésions peuvent frapper tout le rachis, de l'atlas au sacrum; par contre, les ligaments ne sont jamais atteints.

Un fait remarquable est la latence clinique des lésions : il n'a jamais été observé de tassements vertébraux, de signes de compression médullaire ou radiculaire (50).

Les zones de densification observées sont limitées, sans localisations préférentielles et sont, en tous points, comparables à celles observées sur les radios du crâne. Par contre, il n'a pas été vu d'apposition périostée comme c'est le cas au niveau du crâne et des os longs.

Plus rarement, on observe une augmentation diffuse de l'opacité de l'ensemble de la vertèbre, véritable vertèbre d'ivoire (COSTE).

B 242 - Au niveau des os longs :

Les lésions intéressent les segments périphériques distaux, respectant humérus et fémur, et ne touchent que légèrement les extrémités supérieures des radius, cubitus, tibia, péroné.

On distingue 3 types de lésions osseuses :

- les géodes : lésions lytiques à type de lacunes qui siègent surtout au niveau des épiphyses des os longs, essentiellement des phalanges,
- les lésions condensantes : au niveau de la diaphyse des os longs et méta.
- les îlots kystiques : qui siègent volontiers à la périphérie de l'os, sous le périoste qui, en regard de ceux-ci, semble épaissi et soufflé. Ces images se rencontrent aussi bien au niveau de phalanges que des méta (190).

B 243 - Au niveau des autres os :

L'atteinte du rachis s'accompagne souvent d'une atteinte du bassin avec des images de densification (I35).

Les côtes peuvent être le siège d'un processus mixte : condensation et aspect fibro kystique avec hyperplasie costale (50).

NOTRE ETUDE :

- Sur 39 cas observés, des radiographies du squelette ont été pratiquées dans 15 cas et ont donné les résultats suivants :

- lésions fibrokystiques dans 3 cas (I6 - 20 - 23) avec localisation phalangienne dans I cas, métatarsienne dans l'autre, et non précisée dans le 3ème (au niveau des mains et des pieds).
- dans deux cas, réaction périostée : (20 - 23)
- images lacunaires arrondies à type de géodes dans 2 cas (I6 - 23) siégeant au niveau des épiphyses métacarpiennes dans I cas, des tibia, péroné, radius, cubitus, dans l'autre.
- atteinte osseuse rachidienne dans I cas (24) avec image d'ostéolyse ostéosclérose et densification des pédicules vertébraux et articulations sacro iliaques.

Dans tous les cas (sauf cas I et 20), les lésions osseuses ont été découvertes chez des adultes, ce qui explique le faible pourcentage des lésions osseuses observées.

B 25 : FORMES A MANIFESTATIONS DIGESTIVES :

Un grand polymorphisme tumoral est retrouvé au niveau du tractus gastrointestinal, du foie ou du pancréas : fibrome, myxome, leiomyome, sarcome.

SCHMITT, en 1972, donne la répartition suivante sur 484 cas :

OESOPHAGE	:	2
ESTOMAC	:	3
DUODENUM	:	1
INTESTIN GRELE	:	12
COLON	:	8
MESENTERE	:	2
FOIE	:	15
PANCREAS	:	10
RATE	:	14

Pour notre part, nous avons relevé 1 cas d'anomalie radiologique du bulbe duodénal (23) sans troubles digestifs (JANNY).

B 26 : FORMES ENDOCRINIENNES :

Des tumeurs surrénaliennes, thyroïdiennes, pituitaires (adénomes souvent multiples, phéochromocytomes) donnent rarement lieu à des signes cliniques, qui sont, en règle générale, secondaires à une atteinte hypothalamique (JANNY).

B 37 : FORMES FRUSTES :

Les formes frustes et cas subcliniques sont fréquents, d'où la nécessité d'examens para-cliniques multiples.

L'intérêt du problème posé par les formes frustes n'est pas seulement spéculatif mais pratique :

- sur le plan génétique : les formes mineures peuvent transmettre la tare au même titre qu'une forme complète,
- sur le plan clinique : une forme fruste ne peut l'être qu'apparemment, certaines localisations peuvent être infra cliniques et se révéler ultérieurement.

B 31 : FORMES CUTANEES :

Quelques adénomes de PRINGLE ou taches achromiques peuvent représenter un élément capital de l'orientation du diagnostic de manifestations nerveuses centrales (131).

Lésions des muqueuses : présentes dans 10 % des cas, elles affectent électivement la cavité buccale : hyperplasie gingivale diffuse, papillomes multiples, macro glossie, télangiectasie de la muqueuse jugale, en sont les représentants habituels. CAROL et EUSDEN, de même que TOURAINE, considèrent comme caractéristiques ces "papillomes de la muqueuse buccale".

B 32 : FORMES PUREMENT NERVEUSES :

Epilepsie, oligophrénie, foyers tubéro scléreux, syndromes neurologiques périphériques peuvent se rencontrer.

B 32I - Les formes cliniques comportant un syndrome neurologique sont cependant très rares :

KRABBE décrivait un syndrome spasmodique des membres inférieurs avec participation pyramidale. JOCHMUS, en 1961, une hémiplégie spasmodique gauche.

Au cours de la présente étude, nous avons relevé 2 cas d'hémi-parésie droite (3 - 10) dont un cas associait une hémi-parésie faciale.

1 cas (n° II) présentait un syndrome pyramidal

2 cas (14 - 16) une paraplégie flasque, dont un cas consécutif à une compression médullaire.

Enfin, un cas de névralgie faciale (23).

Tous les cas, sauf I (23), avaient, ou présentaient encore une comitialité.

B 322 - Un syndrome d'hypertension intracrânienne:

l'hypertension intra-crânienne, rare dans la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE, traduit la présence de tumeurs cérébrales développées aux dépens des nodules intraventriculaires qui siègent fréquemment au voisinage du trou de MONRO.

Dans notre étude, un syndrome d'hypertension intra-crânienne a été observé à deux reprises (cas n° 3 et II) :

- chez un enfant de 7 ans (3), adressé dans le service du Professeur GIRARD pour crises comitiales, hémiparésie droite flasque et hémiparésie faciale,

- chez une fillette de 5 ans 1/2 (II), hospitalisée dans le service du Professeur GIRARD pour comitialité de type BRAVAIS-JACKSON et qui a présenté, un an plus tard, une hypertension intra-crânienne.

Dans les deux cas, le diagnostic de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE a été fait sur les données anatomo-pathologiques lors des interventions pour hypertension intra-crânienne.

B 33 : Formes VISCERALES :

Des tumeurs cardiaques ou rénales sont fréquentes chez les nourrissons où les lésions dermatologiques ou neurologiques sont encore difficilement identifiables.

B 34 : Formes OCULAIRES :

En dehors de phacomes et de taches rétiennes, la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE peut se manifester par des signes ophtalmologiques plus rares tels que :

- un oedème papillaire ; témoin d'un processus tumoral endocrânien,
- des tumeurs palpébrales qui sont, en fait, des adénomes de PRINGLE qui ont débordé la conjonctive,
- une atteinte neuro-ophtalmique,
- une malformation oculaire telle que : microphthalmie, kératome, exophthalmie, glaucome

B 35 : Formes inapparentes :

Qui ne sont décelables qu'à l'examen anatomique au cours de l'autopsie.

B 36 : Formes Pauci symptomatiques :

Elles sont fréquentes :

- maladie de PRINGLE et épilepsie
- maladie de PRINGLE et tumeur cérébrale
- maladie de PRINGLE et tumeur viscérale.

CONCLUSION : la notion de formes frustes n'a qu'une valeur instantanée dans une maladie à fort potentiel évolutif et prolifératoire telle que la maladie de BOURNEVILLE.

B 4 : FORMES DE PASSAGE et ASSOCIATION entre PHACOMATOSES.

En général, les phacomatoses sont des syndromes indépendants avec les signes cliniques spécifiques. Sans être fréquentes, des associations entre diverses phacomatoses ont été décrites à plusieurs reprises : exemple : la glioblastose familiale. Cette affection pourrait être une forme "de passage" entre la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE et la neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN. Les tumeurs atteignent la peau, le cerveau. En revanche, aucune atteinte oculaire n'a été décrite.

Même si les associations entre phacomatoses sont rares, elles présentent un intérêt génétique évident. Il a été postulé que chaque syndrome déterminé était provoqué par un gène pléiotrope spécifique, sans exclure pour autant d'éventuels facteurs péristaltiques intervenant, soit en association avec les gènes, soit isolément comme dans le cas des embryopathies.

Pour notre part, nous avons relevé dans une même famille (I6), 2 cas de lipomatose cutanée, chez le frère et la soeur, atteints indiscutablement d'une maladie de BOURNEVILLE.

II - DIAGNOSTIC - SURVEILLANCE - TRAITEMENT.

A) DIAGNOSTIC :

Pendant longtemps, le diagnostic de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE a reposé sur l'association : comitialité, débilité, adénome de PRINGLE. Plus récemment, l'attention a été portée sur l'association, chez un nourrisson, de troubles neuropsychiques et de taches achromiques, celles-ci représentant souvent la première manifestation de la maladie.

Le diagnostic précoce de la maladie de BOURNEVILLE est important mais difficile à affirmer. Il repose, en fait, sur deux ordres de données :

A 1 : celles de l'examen clinique avec :

A 11 : les renseignements fournis par l'interrogatoire :

- antécédents comitiaux
- affections cardio-pulmonaires ou rénales.

A 12 : l'enquête généalogique :

- existence ou non de cas familiaux.

A 13 : les données de l'examen clinique :

- recherche de signes cutanés
- taches achromiques chez le nourrisson (celles-ci pouvant passer inaperçues chez les sujets peu pigmentés, il sera nécessaire de recourir à un examen à la lumière de WOOD),
- taches achromiques ou café au lait, tumeurs de PRINGLE ou de KOENEN chez les sujets plus grands,
- recherche de déficit neurologique central ou périphérique ou mental,
- examen cardiopulmonaire, digestif ...

A 2 : celles des investigations paracliniques :

des plus simples aux plus élaborées, nous citerons :

A 21 : L'électrocardiogramme, la radio pulmonaire, la radio du squelette et l'électroencéphalogramme qui sont des examens systématiques au même titre que :

- le fond d'oeil qui est parfois la seule valeur sûre de diagnostic de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE. Il doit donc, en conséquence, être fait soigneusement.

A 22 : La radio du crâne :

A la recherche de calcifications intra-crâniennes sachant que celles-ci sont d'apparition tardive et inconstantes (50 % des cas).

En cas de doute, l'on pourra avoir recours à :

A 23 : La Pneumo-encéphalographie gazeuse,

qui permet de visualiser des boutons sous épendymaires au voisinage du trou de MORO et qui permet de différencier les calcifications intra-crâniennes superficielles des profondes.

Pratiquée dans 5 cas (5 - 8 - 16 - 24 - 26) au cours de cette étude, elle a permis, dans 3 cas (8 - 24 - 26), de mettre en évidence des anomalies au niveau du système ventriculaire.

A 24 : L'Urographie intra-veineuse

doit être pratiquée systématiquement devant tout signe urinaire d'appel et, a fortiori, lors de la découverte d'une masse abdominale. Par ailleurs, toute urographie intra-veineuse révélant des images suspectes doit être complétée par :

A 25 : Une artériographie rénale,

qui permet de faire le bilan des lésions tumorales qui sont, en général, bilatérales et plurifocales. L'artériographie révèle, en cas d'atteinte rénale, l'existence de petits vaisseaux tortueux, s'associant à des formations pseudo anévrismales, faites de vaisseaux agglomérés en "grappe de raisin".

L'absence de retour veineux précoce, la multiplicité et la bilatéralité des lésions permettent, dans bien des cas, de les différencier des tumeurs malignes.

A 26 : L'artériographie cérébrale :

qui permet un bilan des lésions intra-crâniennes, en général pré-opératoires. Les images révélées se rapprochent souvent de celles observées lors d'angiomyolipome rénal.

A 27 : L'angio-cardiographie sélective :

qui, lors d'atteintes cardiaques, peut révéler des lacunes tumorales intra-ventriculaires, de taille variable, traduisant un épaississement de la paroi en rapport avec la tumeur. Celle-ci peut être complétée ou précédée d'une :

A 28 : Echographie :

qui reste une technique diagnostique très sûre.

A 29 : La scintigraphie :

qu'elle soit cérébrale ou cardiaque, pulmonaire ou autre, fournit peu de renseignements.

A 210 - Récemment, le diagnostic précoce de la maladie de BOURNEVILLE semble avoir été amélioré par l'apparition d'une technique nouvelle d'examen :

la tomographie cérébrale commandée par ordinateur ou hémi scanner.

Pour le Professeur GASTAUD, cet examen représente actuellement le seul moyen d'affirmer précocement le diagnostic de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE, en l'absence de signes cutanés ou autres. Le tomodensimètre permet, en effet, de mettre en évidence des calcifications intra-crâniennes avant qu'elles ne soient décelables à la radiographie.

A 3 : BIOLOGIE.

Le disfonctionnement métabolique et endocrinien est un élément fréquent de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE.

A 31 : Sur le plan endocrinien :

des hamartomes furent trouvés au niveau du pancréas, de la thyroïde, des surrénales et au voisinage de l'hypothalamus.

Des cas de puberté précoce, d'hyper ou d'hypoglycémie, d'hyperplasie surrénalienne, d'hypothyroïdie cliniques et biologiques ont été rapportés.

A 32 : Sur le plan biologique et métabolique :

D'après les différentes publications rapportées par A.T. RUNDLE, nous avons retenu les points suivants :

- une légère augmentation du taux des $\alpha 2$ macroglobulines chez les sujets porteurs de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE et, en particulier, chez la femme.

Le taux des $\alpha 2$ Macroglobulines de la femme atteinte de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE est supérieur à celui des $\alpha 2$ macroglobulines de l'homme atteint de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE, ce taux étant d'ailleurs supérieur à celui rencontré chez la femme normale dont le taux des $\alpha 2$ macroglobulines est supérieur à celui trouvé chez l'homme normal.

L'estimation des macroglobulines, à partir des parents et collatéraux normaux, a une valeur dans le diagnostic postérieur, ceci en tenant compte de l'âge, du sexe et de l'ethnie.

- une légère augmentation du taux des IgM chez les sujets porteurs de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE.

- une différence significative concernant l'augmentation de la fréquence des G E protéines chez les sujets atteints.

- l'absence de différence significative concernant les glycoprotéines sériques entre le lot témoin et le lot de malades porteurs de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE.

- la présence de taux anormaux de ceruéro plamine et d' α 1 glycoprotéines chez les sujets atteints.

En somme, si la biologie n'a pas encore permis de révéler de façon formelle et irréfutable l'existence d'une altération métabolique propre à la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE, elle n'en demeure pas moins, pour l'avenir, un moyen encourageant de diagnostic précoce.

A 4 : EN PRATIQUE CLINIQUE :

Deux cas se présentent :

- a) il s'agit d'un enfant né dans une famille à haut risque. Il s'agira alors de déceler l'apparition des premiers stigmates de la maladie chez cet enfant.
- b) on a affaire à un nourrisson dont la généalogie est indemne et qui présente un syndrome pouvant évoquer une sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE.

Dans le premier cas, et en l'absence de toute manifestation clinique décelable, l'on aura recours aux divers moyens d'investigation para-cliniques :

- Fond d'oeil
- Radio du crâne
- Radio du squelette
- Electroencéphalogramme
- Examen tégumentaire à la lumière de WOOD
- et, surtout, EMI SCANNER (dont les résultats, d'après l'étude du Professeur GASTAUD, sont concluants) au moindre doute clinique.

Dans le second cas, le problème sera de savoir évoquer le diagnostic de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE devant des signes d'appel tels que :

- spasmes en flexion
- comitialité,

surtout lorsque ces signes neurologiques sont accompagnés d'une détérioration mentale, ou de signes cutanés tels que les taches achromiques.

D I A G N O S T I C

CAS SUSPECT et CAS ATTEINT

I) INTERROGATOIRE :

- antécédents familiaux
- antécédents personnels

II) EXAMEN CLINIQUE :

- cutané muqueux
- neurologique
- cardio-pulmonaire
- digestif
- génito urinaire

III) EXAMENS PARACLINIQUES SYSTEMATIQUES :

- analyse d'urines
- Electrocardiogramme
- Radio du crâne
- radio pulmonaire
- Electroencéphalogramme
- Fond d'oeil
- radio du squelette
- détermination du Quotient intellectuel

IV) EXAMENS PARACLINIQUES ORIENTES PAR LES DONNEES DES
EXAMENS CLINIQUES ET PARACLINIQUES PRECEDENTS :

- Pneumoencéphalographie gazeuse
- Urographie intra-veineuse
- Echographie
- Scintigraphie cérébrale, pulmonaire, hépatique
- artériographie cérébrale et rénale
- angio cardiographie

EN CONCLUSION :

Nous reprendrons celle de JALLON et collaborateurs :

"La sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE devra être recherchée par l'examen :

- de la peau
- des yeux
- des radiographies du crâne
- chez des épileptiques présentant des crises multifocales,
- devant tout syndrome de LENNOX - GASTAUD, et surtout de WEST, on remplacera la radio du crâne par une tomographie cérébrale commandée par ordinateur".

B) SURVEILLANCE :

Essentiellement clinique, elle dépend de l'âge et du tableau symptomatique présenté (ces deux facteurs étant souvent mêlés).

B 1 : chez le nourrisson :

on s'attachera tout particulièrement à contrôler :

- la survenue, la fréquence, la gravité de la comitialité,
- l'importance d'une éventuelle détérioration mentale
- l'apparition de signes cutanés spécifiques
- l'existence ou non, à la radiographie du crâne, de calcifications intra-crâniennes,
- la survenue d'une insuffisance cardiaque qui révélerait alors l'existence très probable de rhabdomyomes.

B 2 : Entre 1 et 12 ans :

Une surveillance périodique reposant sur un examen clinique minutieux, complété par quelques investigations para-cliniques (orientées en fonction de l'âge et, selon cet âge, de l'apparition de certains stigmates de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE) :

- Fond d'oeil
- Radio du crâne
- Electroencéphalogramme
- Electrocardiogramme
- Radio pulmonaire
- Radio du squelette

Les examens permettront d'évaluer la gravité de l'atteinte et d'envisager une nouvelle orientation thérapeutique, ou un placement en centre spécialisé.

B 3 : Après la puberté et à l'âge adulte :

La surveillance sera fonction de la forme clinique et plus particulièrement évolutive de la maladie.

- s'il s'agit d'une forme clinique bénigne, peu évolutive, une surveillance clinique annuelle banale sera suffisante,
- s'il s'agit d'une forme clinique grave, comportant de gros troubles neuro-psychiques, une surveillance en milieu spécialisé sera indispensable.

C) TRAITEMENT.

Médical ou chirurgical, il reste symptomatique.

Sur le plan médical, il repose essentiellement :

- sur les anticomitiaux hormonaux ou de synthèse
- sur les neuroleptiques.

Ces traitements doivent être instaurés très tôt (dès l'apparition des premières crises comitiales) et poursuivis souvent pendant plusieurs mois ou années. la cessation des crises ou la guérison sans séquelles de la comitialité restant cependant des cas exceptionnels.

Sur le plan chirurgical, les résultats, dans le domaine de la neuro-chirurgie en particulier, restent très aléatoires compte tenu de la fréquence des récidives et de la multiplicité fréquente des tumeurs cérébrales.

La démarche diagnostique, depuis l'apparition du SCANNER, pouvant être réduite surtout sur le plan des investigations encéphalographiques.

III - EVOLUTION - PRONOSTIC.

Le pronostic de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE est extrêmement sévère quant à l'évolution du syndrome neuropsychique.

Pour BIELCHOWSKY et GALLUS, en 1913, l'estimation de mortalité, sur 78 cas, était de :

- 28 % de mortalité avant l'âge de 5 ans
- 45 % de mortalité avant l'âge de 10 ans
- 60 % de mortalité avant l'âge de 15 ans
- 74 % de mortalité avant l'âge de 20 ans

Actuellement, les pourcentages de mortalité ne sont pas aussi sombres (grâce à l'apport de thérapeutiques neuroleptiques et anticonvulsivantes). Cependant, l'évolution de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE reste, dans l'ensemble, grave. Elle est fonction de :

- l'âge d'apparition des signes neurologiques ou viscéraux, et surtout mentaux,
- de la gravité et de l'intensité des signes cliniques.

Chez l'enfant : la gravité et les risques de mortalité avant l'âge adulte dépendent essentiellement de l'existence ou non de tumeurs cardiaques ou cérébrales.

Chez l'adulte : l'évolution est plus lente et la mort peut survenir dans un état de mal épileptique ou par affection intercurrente.

Ceci dit, l'évolution de la maladie, dans certains cas, peut rester longtemps favorable. C'est le cas de malades porteurs de formes frustes bénignes, dont l'espérance de vie est voisine de la normale.

Quant au pronostic, il dépend essentiellement de 3 facteurs :

- de la précocité d'apparition des troubles neuro-psychiques,

- de la gravité des troubles neuro-psychiques,

- de la forme clinique présentée.

D'où la nécessité d'une surveillance stricte de chaque malade.

	I	2	3	4	4A	4C	4D	4E	4F	4G	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<u>S. CUTANES</u>																				
T. Achrom.	+	+		+	+			+	+	+	+		+	+	+				+	+
Pringle	+	+	+	+	+						+	+	+	+	+	+		+	+	+
Koenen				+	+			+			+				+				+	+
Café au lait	+													+						+
Peau chagrin	+	+	+		+							+	+					+	+	+
Naevus					+							+	+	+				+		
Molluscum	+	+																+		
Angiomes															+			+		
Lipomes																				
<u>S. NEURO PSYCHIQUES</u>																				
Ret. mental	+		+	+				+			+	+	+	+			+	+	+	+
S.E.F	+			+					+		+			+		+				+
WEST	+			+							+			+						+
LENNOX GAST.								+				+	+					+	+	
Convulsions	+		+			+	+	+				+	+		+	+	+	+	+	+
S. neuro. périphérique			+													+	+			+
H.I.C.			+														+			
<u>EXAMENS COMPLEMENT.</u>																				
Rx. crâne	+	+	-	-	-			-	-		-	-	+	-	-	-	-	-	+	+
F.O.	+	+	-	-	-			+			-	+	-	-	+	+	-	+	-	-
U.I.V.		-												-	-			+	-	-
Rx. pulm.		-		+		+	+		+			-			-		-		+	-
Rx. os		-										-	-						-	-
P.E.G.												-			+				-	-
Artério.			-					+												
Scintigraph.		-		-																
Caryotype											+		+							
<u>SEXE</u>		M	M		M			M			M	M								
<u>MUTATIONS</u>	+										+	+	+	+		+	+		+	

[illegible]

	Nbre de fa- milles	Nbre de fa- obser- vations	Muta- tions	Taches achro- miques	PRINGLE	Tumeur KOENEN	Taches café au lait	Taches peau de chagrin	Noevis	Mollus- cum	Angio- mes	Lipo- mes	Troubles neuro- psychi- ques	Retard mental	Convul- sions	Spasmes en flexion- élec- trique	Radio crâne	P.O.	U.I.V.	Risques osseux	Sexe M	
AICARDI		34	30	15	20	0	1	3	1	2	1	1	34	31	25	34	18	16/19	7/11	1		16/26
1966			88	44	59		3	9	3	6	3	3	100	91	74	100	53	84	64	3	62	Pourcentage
ZAREBA	26	40	19	31	36	22	6	19	2	6	1	28	33	40	18	13	14	24/34	19			Nbre de cas
1963			73	78	90	55	15	48	5	15	2,5	70	83	100	45	33	35	71	48			%
BUNDEY EVANS	71	61	61	43/67	62				56					45	63	40		33/64	19			Nbre de cas
1969			86	64	87				79					63	89	56		52	27			%
HURDWINZ IRWIN	23			18	17	7	6	11	3													Nbre de cas
1970				78	74	30	26	48	13													%
SINGER	26	17	17						16					20	22			3/19			16	Nbre de cas
1970			65						62					77	85							%
SAREEN	7			7	7	5	2	4	3			4					3	0/7	5/5	7	1	Nbre de cas
1972				100	100	71	29	57	43			57					43	0	100	100	14	%
FOIS	11			10	2		1	1			1			10	10	8	1	1	0/8	0/7	5	Nbre de cas
1973				91	18		9	9			9			91	91	73	9	9	0	0	45	%
PONSOT	58	59	44	53	41	5		12					58	53	21	37	23/55	22/42	3/23	1/15		Nbre de cas
1977			75	90	69	8		20					98	90	36	63	42	52	13	7		%
ROBERT	27	39	14	26	28	17	6	14	7	5	2	2	36	23	25	14	17/32	17/33	3/14	4/15	20	Nbre de cas
1979			52	67	72	44	15	36	13	5	5	5	92	59	64	36	53	52	21	27	51	%

QUATRIEME PARTIE : ETUDE ANATOMO - PATHOLOGIQUE.

A : LESIONS CEREBRALES

A 1 : Au niveau du cortex : Nodules tubéreux

A 2 : Dans la substance blanche :

Les Hétérotopies

A 3 : Les tumeurs péri-ventriculaires

B : LESIONS CUTANEEES

B 1 : Les adénomes de PRINGLE

B 2 : Les tumeurs de KOENEN

C : LESIONS VISCERALES

C 1 : Rénales = Les Hamartomes

C 2 : Cardiaques = Les Rhabdomyomes

C 3 : Vasculaires = Les Anévrismes et
les Angiomes

C 4 : Pulmonaires = Les kystes pulmonaires

C 5 : Pancréatiques = Les Apudomes

D : LESIONS RETINIENNES : Les Phakomes

E : DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES RECUEILLIES

AU COURS DE CETTE ETUDE.

QUATRIEME PARTIE : ETUDE ANATOMO - PATHOLOGIQUE

Il est des cas (formes néo-natales graves ou formes atypiques avec décès) où ce sont les données anatomo-pathologiques qui permettent d'établir le diagnostic de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE. Dans d'autres cas, celles-ci permettent de le confirmer.

Nous envisagerons, dans l'ordre, les données anatomo-pathologiques concernant les lésions cérébrales, puis cutanées, viscérales et oculaires.

A/ LES LESIONS CEREBRALES.

Se localisent en 3 zones : le cortex, la substance blanche, la paroi des ventricules latéraux.

A 1 - Au niveau du cortex : les nodules tubéreux.

Disséminés sans règle à la surface du pallium, ils occupent plus souvent les dômes des circonvolutions que le fond de leur sillon et, dans ce cas, ils sont en continuité avec une tubérosité superficielle. Leur surface n'est pas surélevée par rapport au pallium qui les borde.

Ils prédominent sur les lobes frontaux et leur nombre décroît d'avant en arrière. De couleur blanchâtre, ils sont de consistance plus ferme que l'encéphale.

L'histologie fait apparaître une insuffisance de la population des neurones de toutes les couches.

Ces nodules sont constitués :

- de nombreuses cellules gliales dysplasiques (cellules multinuclées de BOWDIJK BASTIA ANSE),

(MENTENOPOULOS décrit aussi la formation, à partir de la microglie des couches profondes des tubérosités, de cellules en batonnets de NISSL).

- de neurones dysplasiques peu denses, à cytoplasme et noyaux pâles,

- de nombreuses cellules monstrueuses, d'aspect polymorphe, dont la partie centrale du protoplasme est occupée par la confluence de granulations très fines de Mucopolysaccharides.

A 2 - Dans la substance blanche : les hétérotypies.

Ce sont des îlots de substance grise dans la substance blanche.

Ils sont disposés en rayons tendus entre l'épendyme et les tubérosités corticales.

La théorie de BIELCHOWSKY (1924) d'un trouble de la migration des spongioblastes, qui restent en panne dans la substance blanche, est fortement étayée par cette disposition radiaire des lésions.

Histologiquement, ces hétérotypies sont constituées de neurones atypiques ou mal orientés, voire de cellules géantes, monstrueuses, en nombre élevé, à cytoplasme pâle. C'est contre les parois des ventricules latéraux que semblent se développer les plus volumineuses tumeurs.

A 3 - Les tumeurs péri-ventriculaires.

Sont de petites masses blanchâtres, bien délimitées, en "gouttes de bougie", qui font saillie dans la cavité épendymaire. On les retrouve sous le revêtement épendymaire des ventricules (latéraux et 3ème), revêtement qui devient pluri stratifié.

Les tumeurs péri ventriculaires sont formées de cellules gliales, d'éléments ganglionnaires aberrants. Richement vascularisées, elles peuvent comporter, à l'intérieur, de minuscules concrétions calcaires arrondies.

Il est admis, par RUSSEL et RUBINSTEIN, que cette dysplasie peut dégénérer en tumeurs centrales intra-ventriculaires qui sont des spongioblastomes ou astrocytomes à cellules géantes, au sein desquelles on a décrit des inclusions nucléaires.

Ces tumeurs centrales se situent surtout dans la région du trou de MONRO.

B/ LES LESIONS CUTANÉES.

B 1 - Les adénomes de PRINGLE.

Considérés comme d'origine neurectodermique, voire même schwaniens, ils sont constitués d'une prolifération de follicules pilo sébacés de glandes sébacées, et de petits vaisseaux néo formés réalisant un aspect angiomateux (158).

On en distingue 3 types, selon la prédominance tissulaire :

. l'adénome de PRINGLE, de consistance molle, rouge, riche en formations angiomateuses,

. l'adénome de BALTZER MENETRIER, de consistance molle également, mais blanchâtre, et dans lequel prédominent les éléments adénomateux.

. l'adénome de HALLOPEAU LERREDE, très ferme, constitué de tissu fibreux (79).

B 2 - les tumeurs de KOENEN.

Ce sont des tumeurs vasculaires et fibreuses. L'origine de la cellule de base n'est pas encore connue (229).

C/ LES LESIONS VISCERALES.

C I - Lésions rénales : les hamartomes rénaux.

Sont constitués de :

- foyers graisseux
- tissu musculaire lisse, fait de cellules fusiformes éosinophiles à noyaux cylindriques, groupées en faisceaux plexiformes.
- de vaisseaux de petit calibre, sinueux, agglomérés en pelotons, à paroi anormalement épaissie, parfois hyalinisée et ne comportant généralement pas de tissu élastique (I35).

Il est à noter que ces anomalies vasculaires intéressent, le plus souvent, les artères.

La proportion des différents tissus détermine leur dénomination : angio-lipome, angio-myolipome, fibro-lipome.

C 2 - Lésions cardiaques : les rhabdomyomes.

La forme la plus fréquente est la forme à noyaux multiples ; cependant, il existe des formes infiltrantes diffuses, plus rares (I77). Les rhabdomyomes semblent se développer aux dépens des cellules de PURKINJE, dont l'origine embryonnaire était considérée jusqu'ici comme mésodermique (229).

C 3 - Lésions vasculaires : anévrismes, angiomes.

Leur étude histologique montre une raréfaction des fibres élastiques qui sont remplacées par des fibres collagènes et des fibres de nature dysplasique. Par ailleurs, la média est le siège de lacunes rappelant la "médiaspongieuse" (cf. Observation n° 20).

C 4 - Lésions pulmonaires : les kystes pulmonaires.

La majorité de ces kystes ne présente aucun revêtement épithélial. Leur paroi est faite en majeure partie d'un tissu conjonctif, le soutien renfermant de nombreux vaisseaux. Il existe, par ailleurs, un épaissement notable des cloisons inter-alvéolaires et du tissu interstitiel du parenchyme provoqué par l'accroissement du tissu collagène. Les cloisons renferment, en surabondance, un tissu myomateux dont les cellules s'organisent en bottes ou en faisceaux, réalisant des groupements dont la structure rappelle celle des léiomyomes (13).

Pour DECHAUME, cette léiomyomatose diffuse, avec transformation kystique des alvéoles et bronchioles, ne traduit qu'une réaction du tissu pulmonaire, vraisemblablement liée à des lésions vasculaires congénitales.

C 5 - Lésions pancréatiques : les apudomes.

Ce sont des tumeurs à type d'adénomes pancréatiques à cellules β insulino sécrétantes (229).

D/ LES LÉSIONS RÉTINIENNES : LES PHAKOMES.

Les lésions rétiniennes à type de phakomes naissent dans les couches des neuro fibrilles et sont, en général, avasculaires (possibilité d'anévrismes vasculaires rétiens ou de capillaires entrelacés, plongeant dans la tumeur).

Elles sont constituées de grandes cellules, d'un important cytoplasme, formant un scincitium qui proviendrait de cellules embryonnaires ; les neuroblastes qui ne se seraient différenciés ni en cellules gliales, ni en cellules ganglionnaires (144). Elles peuvent être comparées aux nodules épendymaires.

E/ DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES RECUEILLIES AU
COURS DE CETTE ETUDE.

Observation numéro 2 : intervention neuro-chirurgicale pour hypertension intracrânienne :

"Gliome à la fois spongioblastique et astrocytaire, extrêmement infiltrant, remarquable par la présence de cellules disséminées, portant d'énormes monstruosités nucléaires. Cette tumeur ressemble aux tumeurs intra-ventriculaires de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE".

Observation numéro 8 : mise en place d'une prothèse de BJORCK pour valvulopathie.

Compte rendu opératoire du Professeur MIKAELOFF :

- "myocarde très altéré, d'aspect blanchâtre, scléreux, ventricule gauche très dilaté,
- aorte ascendante très dilatée, de bonne qualité. Sur sa face antérieure, dilatation du sinus de valsalva droit. Coronaire droite très volumineuse,
- Insuffisance aortique massive avec valve tricuspide. Valve coronaire gauche détruite.
- Végétations sur la grande valve mitrale,
- L'anévrisme du sinus valsalva est d'origine congénitale.
- Forme en entonnoir de l'aorte. Pose d'une prothèse de BJORCK".

Observation numéro 10 : intervention neuro-chirurgicale pour hypertension intracrânienne.

"néoformation atypique pariétale droite, paramédiane.

L'exérèse aboutit à enlever une espèce de pyramide dont la base est représentée par la convexité et une partie de la face interne de l'hémisphère et qui s'enfonce en profondeur sans toutefois atteindre de corps ventriculaire. Lésion du plus haut intérêt d'architecture histologique, complexe, réalisant un mélange de cortex gris et de substance blanche entremêlés, renfermant des plages spongioblastiques et surtout de nombreuses cellules monstrueuses disséminées un peu partout.

Les aspects réalisent, à notre avis, la dysplasie blastomateuse caractéristique de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE.

Observation numéro 19 (autopsie).

"Foie, rate, tractus, pancréas, poumons, surrénales, testicules, ont un aspect macro et micro scopique normal".

Rein droit : kystes de petite taille tapissé d'un épithélium aplati, endothéliforme.

Encéphale : nodules blanchâtres sous épendymaires. Nodules grisâtres sous corticaux disséminés dans les deux hémisphères.

L'histologie : hétérotypie de substance grise, avec de nombreux amas de neurones volumineux et mal formés.

Coeur : l'endocarde des deux oreillettes est légèrement épaissi et blanchâtre. Paroi ventriculaire épaissie.

L'histologie permet de reconnaître deux rhabdomyomes avec de nombreuses cellules araignées.

Aorte : anévrisme sacculaire de 9 cm de haut et 6 cm de largeur.

Histologie : dystrophie élastique considérable qui interrompt la média et absence de tissu élastique au niveau du collet. Les fibres élastiques sont remplacées par des fibres de collagène et de la substance fondamentale.

Observation numéro 23 : biopsies cutanées et néphrectomie droite.

Adénome de PRINGLE : épiderme de structure nouvelle.
Derme : nombreux appareils pilo-sébacés et ébauches pilaires. Les glandes sébacées sont volumineuses et bien différenciées.

Peau de chagrin lombaire : -épiderme mince, avec jonction dermo épidermique, très festonnée.

-derme superficiel normal

-derme moyen : fibres collagène
épaissies, mal colorées,
souvent fragmentées.

-appareil pilo sébacé : peu nombreux
et de structure normale.

Tumeur rénale : énorme tumeur de 2 kilos, jaunâtre.
Tout le rein est truffé de petites
malformations identiques. Artère
rénale filiforme.

Histologie : Parenchyme infiltré par un angio fibrolipomyome dans lequel sont entremêlés, de façon désordonnée, différents contingents tissulaires adultes : tissu adipeux, fibres musculaires lisses disposées en petits faisceaux autour des vaisseaux dystrophiques à paroi scléro hyaline. Pas de signes de malignité. Prolifération tumorale très importante. La composition de la tumeur lipomateuse est comparable à celle du tissu adipeux cellulaire sous cutané normal.

CINQUIEME PARTIE : ETUDE GENETIQUE -

CONSEIL GENETIQUE

A : ETUDE GENETIQUE

- A 1 : Pénétrance
- A 2 : Pléiotropie
- A 3 : Fréquence
- A 4 : Taux de mutation
- A 5 : Cas isolés
- A 6 : Sexe
- A 7 : Caryotype
- A 8 : Variations raciales

B : CONSEIL GENETIQUE

CINQUIEME PARTIE : ETUDE GENETIQUE - CONSEIL GENETIQUE.

A - ETUDE GENETIQUE.

- La nature génétique des phacomatoses est actuellement démontrée et il est désormais établi que la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE est une maladie héréditaire autosomique dominante de pénétrance variable (80 % selon CUENDET).

A 1 : Pénétrance.

Estimée à environ 80 % par les auteurs, elle peut être calculée à partir de la méthode de FISHER (1947) qui, à partir d'une équation
$$\frac{[(O - C) - I]^2}{n} = K \quad <=>$$

permet de savoir si la probabilité, pour que les chiffres observés diffèrent des chiffres attendus, est due simplement au hasard ou à un manque de pénétrance du gène.

Par ailleurs, il faut aussi tenir compte de l'action de gènes normaux ; en effet, en cas d'hétérotypie, l'allèle peut parfois diminuer la pénétrance de l'allèle pathologique.

A 2 : Pléiotropie.

L'aspect clinique démontre une mosaïque typiquement pléiotrope, pléiotropie très poussée puisqu'elle se manifeste non seulement entre des familles différentes mais aussi à l'intérieur d'une même famille.

Cette variabilité de l'expressivité se manifeste du point de vue :

- + de l'apparition du I° symptôme au cours de la vie,
- + de la répartition des organes touchés (pour LEREBOULET, les signes cutanés manquent dans 50 % des cas, l'épilepsie dans 20 %, les signes ophtalmiques dans 30 % et le retard mental dans certains cas).

- + de la localisation et expression des symptômes
- + de la progression et régression

A 3 : Fréquence.

Dans la population générale, la fréquence peut être estimée à $10 \cdot 10^{-6}$ en prenant la moyenne des différents auteurs ;

- SINGER	= 1 / 150.000
- PENROSE et GUNTHER	= 1 / 40.000
- DAWSON et FISHER	= 1 / 150.000
- CUENDET	= 1 / 400.000
- KLEIN et FRANCESCHETTI	= 1 / 30.000

A 4 : Taux de mutation.

Il est estimé à environ $3 \cdot 10^{-6}$ gènes par génération ($10,5 \cdot 10^{-6}$ pour NEVIN et PEARCE en 1968).

La survenance de nouvelles mutations ne semble présenter de corrélation ni avec l'âge de la mère, bien que l'âge des parents à la naissance d'un enfant atteint soit légèrement au dessus de l'âge moyen de la population, ni avec le numéro d'ordre de la fratrie.

A côté des mutations germinales, il y a aussi des mutations somatiques dont le taux semble également élevé.

A 5 : Cas isolés.

- Varient selon les auteurs de 50 % à 80 % des cas.
- Les cas isolés ne diffèrent pas de cas familiaux sur le plan clinique et sont probablement des exemples de mutations nouvelles du même locus génique.
- Les cas isolés sont dus :
 - soit à une mutation récente dans les cellules germinales d'un des deux parents,
 - soit à une erreur d'observation chez les parents pouvant être porteurs de formes frustes,

- soit à une mutation somatique à un stade précoce du développement embryonnaire,

- enfin, des phénocopies peuvent exister.

Pour notre part, le nombre de cas isolés considérés comme des mutations nouvelles a été de 14, soit un pourcentage de 51,8 %, pourcentage inférieur à celui donné dans la littérature et qui devrait encore diminuer si l'on tient compte de l'apport des nouveaux moyens d'investigation biologiques et radiologiques (SCANNER).

A 6 : Sexe.

L'affection touche, avec une égale fréquence, les deux sexes. Cependant, on peut observer, dans la localisation des atteintes, une certaine prédominance de l'un sur l'autre (exemple : l'atteinte pulmonaire semble être plus fréquente chez la femme).

A 7 : Caryotype.

Certains auteurs ont publié de rares cas d'aberration chromosomique (MAKINO 1964 - RIAD et Col. 1967 - GANNER 1969 - BECUS et Col. 1969).

Pour notre part, nous avons relevé 2 cas (4 et 6) de caryotype présentant des mitoses qui comportaient plusieurs cassures chromosomiques.

A 8 : Variations raciales.

La fréquence de la maladie, selon les auteurs, peut être estimée à :

- 0,6 / / 10^5 au DANEMARK (BORBERG 1951)
- 0,7 / / 10^5 en IRLANDE (STEVENSON & FISHER 1956)
- 0,6 à 3 / / 10^5 en GRANDE BRETAGNE (DAVSON 1954)
- 4,4 / / 10^5 en POLOGNE (ZAREMBA 1968)

B - LE CONSEIL GENETIQUE.

Le conseil génétique de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE dépend de la reconnaissance de la maladie chez d'autres membres de la famille, d'où la nécessité et l'importance d'un examen clinique minutieux (et d'une généalogie précise) des collatéraux et ascendants du cas index.

Le problème est de savoir quelle est la manifestation la plus minime chez un parent susceptible de révéler la présence du gène et quel est, alors, pour lui, le risque d'avoir un enfant atteint. J. CUENDET évalue ce risque en tenant compte de la situation familiale et de la pénétrance.: $P = 80 \%$.

- Père ou Mère atteint : $R = P/2 = 40 \%$
- Cas sporadiques : $R = \frac{I - P}{2} = 10 \%$
- 2 parents atteints: $R = 25 + P/2 = 65 \%$
- I grand-parent atteint: $R = \frac{I - P}{2 - P} \cdot \frac{P}{2} = 6,6 \%$
- I cousin germain est atteint : $R = \frac{I - P}{4 - P} \cdot \frac{P}{2} = 2,5 \%$

Dans la majorité des cas (jusqu'à 80 % selon certains auteurs), l'on a affaire à un cas sporadique. Ceci est expliqué, soit par un taux de mutation relativement élevé, soit par la possibilité, pour un sujet phénotypiquement normal, de transmettre la maladie.

Par ailleurs, bien que l'expressivité au sein d'une même famille soit très variable, il a été constaté que l'atteinte se manifeste avec plus de gravité au fil des générations ; ainsi, des adultes présentant des lésions cutanées ont un risque important d'avoir un enfant atteint de lésions neurologiques associées aux lésions cutanées. C'est le phénomène d'antéposition signalé par DESCLAUX en 1952. L'adénome sébacé est toujours un signe de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE et des parents qui en sont porteurs ont un risque de 1 / 2 d'avoir un enfant atteint.

Compte tenu de toutes ces données (généalogie, examen des membres de la famille, degré de gravité de la maladie), un conseil génétique pourra être formulé en tenant compte de la fréquence des cas sporadiques et de la pénétrance du gène pathologique.

Le conseil génétique ne peut être que personnalisé ; aucune famille, aucun individu ne se trouve dans une "situation théorique" ; chaque critère est à prendre en considération.

C O N C L U S I O N .

Cette étude porte sur 39 observations d'enfants et d'adultes porteurs de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE et groupés au sein de 27 familles.

Après un aperçu des données récentes d'embryopathogénie, nous avons rapporté les différentes observations permettant d'illustrer les données anatomocliniques et évolutives que comporte la maladie. Nous avons ainsi pu mettre en évidence les fréquences suivantes des signes de la maladie :

- Atteinte cutanée dans 92 % des cas, d'apparition précoce en ce qui concerne les taches achromiques et les adénomes de PRINGLE.
- Troubles neurologiques dans 92 % des cas, se révélant, dans la majorité des cas, avant l'âge de 2 ans.
- Arriération mentale dans 59 % des cas, d'apparition précoce, et souvent concomitante des signes neurologiques.
- Atteinte oculaire dans 52 % des cas, apparaissant plus tardivement (entre 2 et 10 ans).
- Calcifications intra crâniennes dans 53 % des cas, très variables dans leur âge d'apparition (7 mois à l'âge adulte).
- Atteinte rénale dans 21 % des cas.

Nous avons recherché les corrélations entre ces signes cliniques, leur fréquence et les associations caractéristiques selon l'âge, ceci dans un but de diagnostic précoce et de surveillance.

Dans une quatrième partie, nous avons rapporté les données anatomo pathologiques et génétiques de la maladie et envisagé l'orientation d'un conseil génétique. Nous avons ainsi pu établir et confirmer les faits suivants :

- Il n'a pas été observé d'aggravation patente des signes anatomocliniques au fil des générations,

- Nous n'avons pas noté de :

- . prédominance de sexe
- . saut de génération
- . différence significative quant à la gravité de l'atteinte entre les cas dits familiaux et les cas index relevant de mutation de novo.

En conclusion, nous proposons un protocole de surveillance du sujet à risque et du sujet atteint.

BIBLIOGRAPHIE

- I - ABOULKER P. et ROUJEAU J.
Le rein des phacomatoses : les localisations rénales
de la S.T.B.
J. UROL . NEPHROL. 1964 , 70 , 584 - 587
- 2 - ACKERMANN A.J.
Pulmonary and osseous manifestations of Tuberous
sclerosis with some remarks and their pathogenesis.
AM. J. ROENTGEN. 1944 , 51 , 315
- 3 - AICARDI J. GOUTTIERE M.
S.T.B. et spasmes en flexion du nourrisson.
ANN. PEDIAT. 1966 , 13 , 770 - 777
- 4 - ALLIEZ J. et MOUTIN P.
Les troubles mentaux des phacomatoses.
55° congrès de mèd. aliéniste et neurol. de FRANCE et
des PAYS de langue française.
LYON 1957 - MASSON EDIT. PARIS 1957 , 46 - 81
- 5 - ALSCHNER C.
Eye findings in Tuberous Sclerosis
Z. AERZTL FORTBIL D. (JENA) 1970 , 64 , 567
- 6 - ANDERSON D. et TANNEN R.L.
Tuberous sclerosis and chronic renal failure -
Potential confusion with polycystic kidney disease.
AMER J. MED. 1969 , 47 , 163
- 7 - ANDRE J.
Les dysplasies vasculaires systématisées.
EXPANSION EDITEUR.
- 8 - ANDRE J.M. SCHMITT J. et KISSEL
Classification générale et limites nosologiques
des phacomatoses.
J. GENET HUM. suppl. 23 , 1975 , 187-192

- 9 - ARENA P.J.
Tuberous sclerosis : a case presentation.
J. KY MED. ASSOC. APR. 73 , 71 , 241 - 243
- 10 - ARNAUD M.B.
Place de la S.T.B. dans l'étiologie des spasmes en flexion.
THESE PARIS 1965
- 11 - ASHBY DW. RAMAGE D.
Lesion of vertebrae and innominate bones in Tuberous Sclerosis.
J. UROL 1957 , 77 , 578 - 82
- 12 - BAIRD H.W. WYEIS HT.
Convulsions in Tuberous sclerosis controlled by elimination of impulses originating in the basal ganglia.
J. PEDIATR. 1956 , 49 , 165 - 72
- 13 - BALMES A. BALMES P. PAGES A.
Pneumothorax spontané révélateur d'une S.T.B.
MARS . MED . 1970 , 107 , 823 - 8
- 14 - BATSONE G.F. COLE A.P.
A case of Tuberous Sclerosis in the newborn.
ACTA PEDIATRICA SCANDINAVIA. 1971 , 60 , n° 3 - 349
- 15 - BECK R.E. HAMMOND R.C.
Renal and osseus manifestations of Tuberous Sclerosis.
J. UROLOGY . 1957 , 77 , 578 - 82
- 16 - BEJAR R.L.
Familial Tuberous Sclerosis - A clinical reminder.
CLIN. PEDIAT. (PHILADELPHIA) 1966 , 5 , 127 - 129
- 17 - BERG J.M. CROME L.
A possible case of typical Tuberous Sclerosis.
J. MENTAL . DEFIC. RES. 1960 , 4 , 24 - 21

- 18 - BERG J.M. CROME L.
Les phacomatoses dans la déficience mentale.
ED . L. MICHAIX and M. FELD . 1963 , 297 - 304 (PARIS)
- 19 - BERKWITZ N.J. RIGLER L.G.
Tuberous sclerosis diagnosed with cerebral pneumography.
ARCH. NEUROL. PSYCHIAT. 1935 , 34 , 833 - 38
- 20 - BERNARD R. PINSARD N. SPRIET A.
S.T.B. et syndrome de WEST.
ARCH . FRANC . PEDIAT. 1966 , 23 , 873 - 82
- 21 - BERSAQUES J. HOFFMAN N.G.
Tumeurs cérébrales et adénomes sébacés de PRINGLE.
BULL. SOC. FR. DERMATOL. SYPHILIG. 1971 , 78 , 237 - 38
- 22 - BEUREY J. GURECKI H. WEBER M.
A propos de 2 formes inhabituelles de la S.T.B.
BULL. SOC. FR. DERMATOL. SYPHILIG. 1968 , 75 , 43
- 23 - BIELCHOWSKY M.
Zur histopathologic und pathogenesis der Tuberösen Sklerose.
J. PSYCHOL. NEUROL (Lpz) 1924 , 30 , 167 - 200
- 24 - BILLY J.
Contribution à l'étude de la S.T.B.
THESE TOULOUSE . 1955 n° 122
- 25 - BOGAERT L. VAN PAILLAS. J.E. BERARD-BADIER M.
Etude sur la S.T.B. à forme cérébelleuse.
REV. NEUROL. 1958 , 98 , 673 - 689
- 26 - BOGAERT L. VAN
Les dysplasies neurectodermiques congénitales.
REV. NEUROL . 1935 , 63 , 353

- 27 - BORBERG A.

Clinical and genetical investigation into Tuberous sclerosis and Recklinghausen's neurofibromatosis.

ACTA . PSYCH . SCAND. 1951 - Supplt 71 , II , 239

- 28 - BOUDOURESQUE J. PALLAS J. PELLEGRIN J.

S.T.B. - Extirpation d'une tumeur para ventriculaire - guérison.

REV. NEUROL. 1951 , 84 , 91 - 94

- 29 - BOURNEVILLE D.M. BRISSAUD E.

Contribution à l'étude de l'idiotie.

ARCH. NEUROL . PARIS . 1880 , I , 391

- 30 - BOURNEVILLE D.M. BONNAIRE

Sclérose tubéreuse ou hypertrophie des circonvolutions.

BULL. SOC. ANAT. PARIS . 1881 , 56 , 545

- 31 - BOURNEVILLE D.M.

Idiotie et épilepsie symptomatique de sclérose tubéreuse ou hypertrophique.

ARCH . NEURO. PARIS. 1900 , 10 , 29 - 39

- 32 - BRORSON L.C. FREDGA K.

Tuberous sclerosis in a mother and her newborn child.

ACTA. PEDIAT. 1961 , 50 , 522 - 528

- 33 - BRUN . PERRIN FAYOLLE M.

Fibrose interstitielle diffuse et scléro emphysème au cours des phacomatoses.

LYON MED. 1967 , 8 , 10 , 655 - 680

- 33 - BRUNETON J.N. DROUILLARD J. RABIN A.

bis L'Angiomyolipome rénal au cours de la S.T.B.

BORDEAUX MEDICAL . 1978 , II , n° 30 , 2769

- 34 - BUNDEY S. EVANS K.
Tuberous sclerosis - a genetic study.
J. OF. NEUROL. NEUROSCORGERY & PSYCHIAT. 1969 ,
vol. 32 , n° 6 , 591 - 603
- 35 - BUNDEY S.
Tuberous sclerosis without adenoma sebaceum.
J. OF. MENTAL. DEFIC. RESEARCH . 1970 , 14 , Part. 3
- 36 - BUNDEY S.
The significance of white macule on the skin of a child.
DEV. MED. CHILD. NEUROL. 1970 , 12 , 805 - 806
- 37 - BUNDEY S.
Genetic factor in neurological disease : Tuberous Sclerosis.
PROC. R. SOC. MED. 1971 , 64 , 185
- 38 - BUSCH KT. BUSCH G.
Neuro ophtalmologische und neuropathologische befunde
bei der Tuberösen Sklerose.
KLIN. MBL. AUGENHEILK. 1962 , 141 , 388 - 401
- 39 - CARON P.
Contribution à l'étude clinique de la Sclérose tubéreuse.
THESE MED. PARIS. 1939
- 40 - CARPENTIER D.G. CARTER C.H.
Biochemical studies of Tuberous sclerosis. Survey of
some protein - bound carbohydrates and aminoacids.
J. PEDIAT. 1964 , 65 , 124
- 41 - CATALANO A.
Pathologic amino aciduria in case of Tuberous sclerosis.
REV. SPER. FRANIATR. 1969 , 93 , 1214 - 25
- 42 - CHAO D.H.C.
Congenital neurocutaneous syndromes in childhood - II -
Tuberous sclerosis.
J. PEDIAT. 1959 , 55 , 447 - 459

- 43 - CHARLOT CHARLES J. et Col.
Renal angiomyolipoma associated with Tuberous sclerosis.
Revue of the litterature.
UROLOGY . 1974 , 3 , 465 - 469
- 44 - CHONKO AM. et col.
Renal involvement in Tuberous sclerosis.
AM. J. MED. 1974 , 56 , 124 - 32
- 45 - COLLARD JJ. et col.
Tuberous sclerosis of BOURNEVILLE : Value of the canal like
ungueal depressions.
ARCH. BELG. DERMATOL. 1974 , 30 , (4) , 289 - 90
- 45 - COLOMB D - RACOUCHOT J. - JEUNE R.
bis Les lésions des ongles dans la sclérose tubéreuse de BOUR-
NEVILLE isolées ou associées aux Tumeurs de Koenen.
Ann. de Derm. & de Syphil. PARIS 1976 - 103 n° 4 - 431-437
- 46 - COMBE et col.
S.T.B. chez une fillette de 30 mois.
PEDIATRIC. 1947 , 36 , 532 - 33
- 47 - CORNEE J. & LEBRAS M.
S.T.B. : I° cas africain.
MED. TROP. 1964 , 24 , 470
- 48 - CORVAGLIA E.
Osservazioni su di una particolare facomatosi con ass asso-
ciatione di sclerosi tuberosa e angiomatosi.
RIV. CLIN. PEDIAT. 1966 , 78 , 433
- 49 - COSNETT J.E. GIBB B.M.
Tuberous sclerosis and cardiac arhythmia in three zulu patients
BRIT. MED. J. 1969 , 2 , 672 - 73
- 50 - COSTE F. GUIDET M.
Le rachis dans la S.T.B.
REV. DE RHUMATOL. 1966 , 33 , 17 - 22
- 51 - CHRISTOFORI et col.
Bilateral renal angiomyoliposarcoma and glioblastoma
multiforme in Tuberous Sclerosis.
FOLIA. HERD. PATHOL. (MILANO) 1968 , 79 , 83

- 52 - CRITCHLEY . MAC. D EARL. C.J.C.
Tuberous sclerosis and allied conditions.
BRAIN . 1932 , 55 , 311
- 53 - CROSSET A.D.
ROENTGENOGRAPHIE findings in the renal lesion of
Tuberous sclerosis.
AMER. J. ROENTGENOL. 1966 , 98 , 739
- 54 - CRUZ F. & LAVECK G.
Tuberous sclerosis : a review and report of eight cases.
AMER. J. MENTAL. DEF. 1962 , 67 , 369 - 80
- 55 - CUENDET J.F.
Les phacomatoses : Aspect génétique.
18° congrès de l'Association des Pédiatres de langue
française.
GENEVE 1961 - vol. 2 - 253 - 71
- 56 - CUENDET J.F.
Les phacomatoses oculaires : Aspect génétique et
thérapeutique.
J. GENET. HUMAN. 1974 , 22 (n° 3) , 219 - 23
- 57 - CUENDET J.F.
Les phacomatoses : Aspect ophtalmologique et génétique.
J. GENET. HUMAN. 1975 , supplt 23 , 193 - 209
- 58 - D'AGOSTINO A.N. KERNOHAN J.W.
Tuberous sclerosis complex : report of a case in an
eighteen month old child.
J. NEUROPATH. EXP. NEUROL. 1962 , 21 , 79 - 84
- 59 - DARDEN J.W.
Hamartoma of the spleen : a manifestation of tuberous
sclerosis.
AM - SUR. 1975 , 41 , (9) , 564 - 6

60 - DAVID TJ.

Palmar dermatoglyphis in Tuberous sclerosis.

J. MED. GENET 1972 , 9 , 443 - 7

61 - DAWSON J.

Pulmonary tuberous sclerosis and its relation ship
to other forms of the disease.

Quart J. MED. 1954 , 23 , 113 - 145

62 - DEBRE THIEFFRY S. MOZZICONACCI P.

La S.T.B. chez le nourrisson et le petit enfant.

ARCH. FRANC. PEDIATRIE 1952 , 9 , 342 - 82

63 - DEGOS R. et col.

EPILOIA révélée par l'existence de tâches achromiques.

BULL. SOC. FRANC. DERMATO. SYPHIL. 1971 , 78 , 651 - 652

64 - DELLA ROVER M. MOARE R.D. PAMPIGLIONE G.

Tuberous sclerosis in children.

DEV. MED. CHILD. NEUROL. 1964 , 6 , 149

65 - DEWILSPELAERE B. et Col.

Tuberous sclerosis of BOURNEVILLE PRINGLE'S disease.
Review and presentation of three cases with pulmonary
involvement.

ACTA. TUBERE PNEUMOL. BEL. 1974 , 65 , (6) , 601 - 626

66 - DICKERSON W.W.

Familial occurrence of tuberous sclerosis.

ARCH. NEUROL. PSYCHIAT. (CHICAGO) 1951 , 65 , 683 - 702

67 - DONEGANI G. GRATTAROLA FR.

De quelques processus abiotrophiques rencontrés dans
les nodules corticaux de la S.T.B.

18° congrès ASS. PEDIAT. langue française (GENEVE)
1961 - Vol. 2 , 387 - 396

- 68 - DONEGANI G. GRATTAROLA FR.

Contribution à l'étude de la maladie de BOURNEVILLE.
Examen clinique et anatomique de 10 cas.

2° colloque international sur les malformations
congénitales de l'encéphale : les phacomatoses.

SPEI. PARIS 1963 , 359 - 419

- 69 - DUMAS J.L. et Col.

Etude ultrastructurale des lésions cérébrales dans
la S.T.B.

ACTA. NEUROPATHOL. 1973 , 25 , 259 - 70 (BERLIN)

- 70 - EADIE M.J. et Col.

The diagnostic of tuberous sclerosis.

MED. J. AUSTR. 1962 , 49 , 547 - 549

- 71 - EFFANTIN R.

S.T.B. - considérations génétiques à propos d'un cas.

Thèse LYON 1975.

- 72 - EISKHOFF U. et Col.

Skeletal lesions of tuberous sclerosis.

RADIOL. 1975 , 15 , (8) , 334 - 5

- 73 - ENGSTROM M. LJUNGQVIST

Tuberous sclerosis with a localised angiomatous malformation in the ileum and excessive albumine loss into the lower intestinal tract.

PEDIATRICS 1962 , 30 , 681 - 695

- 74 - FARBER S.

Congenital rhabdomyoma of the heart.

AMERICAN J. PATHOLO. 1931 , 7 , 105 - 130

- 75 - FARDOU M.

Manifestations respiratoires au cours d'une S.T.B.
associée à une lymphangiomatose.

Poumon et coeur 1971 , 27 , 293 - 308

76 - FITZ Cr. et Col.

Neurology of tuberous sclerosis in children.

RADIOLOGY 1974 , 110 , 635 - 42

77 - FITZPATRICK T.B. SZABO G.

White leaf-shaped macules : earliest visible sign of tuberous sclerosis.

ARCH. DERM. (CHICAGO) 1968 , 98 , I - 6

78 - FOIS A. et Col.

Early signs of tuberous sclerosis in infancy and childhood.

HELV. PED. ACTA. OCT. 1973 , 28 , 313 - 21

79 - FOURNIER A. PAULI A. CECILE J.P.

Angiomyolipome rénal révélé par une hématurie profuse au cours d'une S.T.B.

PEDIATRIE 1969 , 24 , (I) , 79 - 85

80 - FOWLER G.W. et Col.

Technetium brain scans in tuberous sclerosis.

J. NUCL. MED. 1973 , 14 , 215 - 218

81 - FOWLER J.C. et DICKSON W.E.C.

Tuberous sclerosis.

LANCET 1910 , I , 1351

82 - FRANCOIS J.

Les difficultés du conseil génétique dans les phacomatoses.

J. GENET. HUM. 1975 , 23 (N° I) , 17 - 27

83 - FRANDEBOEUF J.M.

Manifestations rénales de la S.T.B.

Thèse PARIS 1967

84 - FREYCON F. et Col.

Anévrisme de l'aorte abdominale au cours d'une S.T.B.

PEDIATRIE 1971 , 26 , 421 - 27

- 85 - FRIEDMAN R. GOODFRIEND J.
Tuberous sclerosis.
J. PEDIATR. 1948 , 32 , 589 - 594
- 86 - GASTAUD (H) SOULAYROL R.
L'encéphalopathie myoclonique infantile avec hysarythmie
(syndrome de WEST) et S.T.B.
J. NEUROL. SEI. 1965 , 2 , 140 - 160
- 87 - GASTAUD M. GASTAUD J.L. PINSARD N.
Diagnostic de la S.T.B. par la tomographie cérébrale
commandée par ordinateur.
LA NOUV. PRESSE MED. 1976 , 5 , 864
- 88 - GAUDIER B. PONTE C.
Tumeur intra cardiaque au cours de la S.T.B. simulant
une anomalie d'implantation de la coronaire gauche.
ANN. de PEDIATRIE 1972 , 19 (N° 4) , 301 - 305
- 89 - GILLIS E. RONSE H.
A propos d'un cas d'épiloïa, quelques considérations
sur les géno neurodermatoses.
ARCH. BELG. DERMA. SYPH. 1962 , 18 , 161
- 90 - GILLOT
La S.T.B. chez un nourrisson de 10 mois diagnostiquée
de son vivant.
PEDIATRIE 1956 , 11 , 474 - 477
- 91 - GIRAUD P. ORSINI A. LOUCHET E.
2 observations de S.T.B.
ARCH. FRANC. PEDIATR. 1959 , 16 , 421
- 92 - GLOBUS J.M. SELINS KY M.
Tuberous sclerosis in the infant.
AM. J. DESCASE CHILD 1935 , 50 , 954 - 965
- 93 - GOLD A.P. FREEMAN J.M.
Depigmented noevi : earliest signs of tuberous sclerosis.
PEDIATRICS 1965 , 35 , 1003 - 1005

94 - GOLDJI M.

Les tumeurs rénales de la sclérose tubéreuse.
Etude sur 47 cas.

J. UROLOG. 1961 , 85 , 919

95 - GOMEZ M. R. et Col.

The use of computerized transaxial tomography in
the diagnostic of tuberous sclerosis.

MAYO CLIN. PROC. 1975 , 50 , (9) 553 - 556

96 - GOOD C.K. GARB J.

Symetric noevi of face, tuberous sclerosis epilepsy
and fibromatous growth on scalp.

ARCH. DERM. SYPH. (CHICAGO) 1943 , 47 , 197

97 - GRAUX P. ARNOTT G. BENOIT P.

Localisations rachidienne, crânienne et pulmonaire
dans la S.T.B.

REV. NEUROL. 1961 , 104 , 538 - 39

98 - GROSSI - BIANCHI (M.L.)

Un case di sclerosi di BOURNEVILLE con dimostrazione
radiologica di noduli calcificati nei ventricoli cerebrali.

MINERVA PEDIATR. 1960 , 13 , 369

99 - GROVER W.D. HARLEY R.D.

Early recognition of tuberous sclerosis by fundoscopic
examination.

J. PEDIATR. 1969 , 75 , 991 - 95

100 - GRUMBACH Y. AUDEBERT M. REMOND A. PIUSSAN CH.

La S.T.B.

MED. INF. 1977 - 84ème année - 3 , 271 - 284

101 - GRUPPER M.C.

S.T.B. avec localisations osseuses et rénales.

BULL. SOC. FRANC. DERM. SYPH. 1962 , 69 , 64 - 68

- I02 - GUNTHER M. PENROSE L.S.
Genetic of epiloia.
J. GENET 1935 , 31 , 413 - 430
- I03 - HALL GS
The ocular manifestations of Tuberous Sclerosis.
QUART. J. MED. 1946 , 15 , 210
- I04 - HARINCK et Col.
Cardiac rhabdomyoma in infancy.
ACTA. PEADIAT. SCAND. 1974 , 63 , 283
- I05 - HARTERMANN P. DUREUX J.B. MARTIN J.
Considérations ophtalmologiques et électroencéphalographiques sur 31 observations de S.T.B. et neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN.
REV. OTO. NEURO. OPHTAL. 1957 , 29 , 216
- I06 - HARMANN VON MONAKOW K.
Therapy of the Phacomatoses.
BIBL. PSYCHIAT. NEUROL. 1969 , 139 , 733 - 734
- I07 - HASEGAWA J. IHRKE RE.
Tuberous sclerosis complex : unusual case of adenoma sebaceum , Tuberous sclerosis and extensive bone lesion.
J. A. M. A. 1960 , 173 , 150 - 153
- I08 - HAWKINS TD.
Radiological bone changes in Tuberous Sclerosis.
BRIT. J. RADIOLOG. 1959 , 32 , 157
- I09 - HELDEVERT
Sclérose tubéreuse révélée par un état de mal épileptique au 9^e jour d'une vaccination anti variolique chez un nourrisson.
ACTA. PSYCH. NEUROL. SCAND. 1955 , 30 , 467
- I10 - HERKERT E.E. et Col.
Tuberous Sclerosis and schizophrenia.
DIS. NEW. SYST. 1972 , 33 , 439 - 445

III - HERZ D.A. et Col.

Cerebral angiographic changes associated with Tuberous Sclerosis.

RADIOLOGY. 1975 , II5 , (3) 643 - 649

II2 - HOEVE J. VAN DER

Augengeschwulste bei der Tuberösen Hirnsklerose.

V. GRAEFES. ARCH. OPHTALMO. 1921 , IO5 , 880

II3 - HOEVE J. VAN DER

Signes oculaires dans la Sclérose Tubéreuse des circonvolutions cérébrales (BOURNEVILLE) et la Neurofibromatose multiple (RECKINGHAUSEN).

BULL. SOC. OPHTAL. PARIS. 1925 , 37 , 2II.

II4 - HOFFMAN W. PERRIN CS. JANE

Acromegalic gigantisme and Tuberous Sclerosis.

J. OF. PEDITRICS. 1978 , 93 , n° 3 , 478

II5 - HORNOWSKY J. RUDZKI S.

Sur la Sclérose Tubéreuse cérébrale.

ENCEPHALE. 1910 , 2 , 435 - 457

II6 - HUDOLIN V.

Tuberous Sclerosis - Compte rendu de cas yougoslaves.

J. GENET. HUM. 1961 , IO , 12 , 128 - 55

II7 - HUEPER W.C.

Rhabdomyomatosis of the heart in a negro.

ARCH. PATH. 1935 , 19 , 372 - 79

II8 - HURWITZ BRAVERMAN

White spots in Tuberous Sclerosis.

J. OF PEDIAT. 1970 , 77 , 587 - 94

II9 - INGLIS K.

The nature and origine of smooth muscle - like neoplastic tissue in renal tumors of the Tuberous Sclerosis complex.

CANCER. 1960 , 13 , 602

I20 - JACQUES H. et Col.

Tuberous Sclerosis in a premature infant. Report of a case and review of the literature.

NEUROLOGY. FEV. 1970 , 20 (2) , 139 - 146

I21 - JALLON P. LOISEAU P. LEGROUX M. HENRI P.

L'épilepsie dans la maladie de BOURNEVILLE. A propos de 8 observations.

BORDEAUX MEDICAL. NOV. 1975 , 8 , 20 - 2269 - 78

I22 - JANNY P.

Les spongioblastomes multiples.

JOURNAL DE MED. de LYON 1974 , 55 , 753 - 758

I23 - JERVIS G.A.

Spongioneuroblastoma and tuberous sclerosis.

J. NEURO PATH. EXP. NEUROL. 1954 , 13 , 105 - 116

I24 - JONAS W.

Tuberöse sklerose.

FRANKFURT Z. PATH. 1952 , 11 , 105

I25 - JONES S.E. PRIOR G.P.

Tuberous sclerosis and epiloia : three cases in one family.

MED. J. AUSTRALIA 1938 , I , 857 - 858

I26 - JUNG E.G.

Les symptômes cutanés de la sclérose tubéreuse.

J. GENET. HUM. 1975 suppl. , 23 , 219 - 222

I27 - JUUL JENSEN KE.

Brain tumors in tuberous sclerosis.

NORD. MED. 1971 , 86 , 1219

I28 - KAAP J.P. PAULSON G.W. ODOM G.L.

Brain tumors with tuberous sclerosis.

J. NEUROLOGY SURG. 1967 , 26 , 191 - 202

- I29 - KISSEL P. DUREUX J.B. SCHMITT J.
Les phacomatoses : considérations générales, intérêt spéculatif et pratique.
REV. du PRATICIEN 1962 , 12 , 915 - 929
- I30 - KISSEL P.
Nodular cerebral calcification, a major sign of incomplete tuberous sclerosis.
REV. OTO NEURO OPHTALMOL. 1969 , 41 , 251 - 4
- I31 - KILLEL P. DUREUX J.B. SCHMITT J.
Qu'appelle-t-on phacomatose.
REV. du PRATICIEN 1970 , 20 (N° 28) , 4353 - 62
- I32 - KLEIN D. FRANCESCHETTI A.
Missbildungen und krankheiten des auges
HUMANGENETIK 1964 - Vol. IV - 192
- I33 - KLEINKNECHT D. HAIAT R. FRIJA J.
Sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE avec bicuspidie aortique et insuffisance rénale : traitement par prothèse valvulaire et hémodialyse périodique.
NOUV. PRESSE MED. 1976 , 5 , n° 18 , 1196 - 1198
- I34 - KORTEN J.J.
Tuberous sclerosis.
NED. TIJDSEHR HENEESKD 1970 , 114 , 1907 - 1916
- I35 - LABRUNE B. REYROLE L. ELCHARDUS JC.
Localisations rénales et osseuses au cours de la S.T.B.
SEM. HOP. PARIS Ann. PEDIAT. 1970 , 17 , 774 - 82
- I36 - LAGOS JC. GOMEZ MR.
Tuberous sclerosis. Reappraisal of a clinical entity.
PROC. MAYO CLIN. 1967 , 42 , 26 , 49
- I37 - LAHDENSUU
A case of tuberous sclerosis.
ACTA POEDIATRICA 1947 , 34 , I - 10

- I38 - LARBRE F. LOIRE R. GUIBAUD P.
Cas clinique et anatomique d'un anévrisme de l'aorte
au cours d'une S.T.B.
ARCH. FRANC. PEDIAT. 1971 , 28 , 975 - 84
- I39 - LASSKER G.
Epilepsy in tuberous brains sclerosis in childhood.
KINDERAERSH PRAX. 1971 , 39 , 300 - 8
- I40 - LATORRE J. (DE)
S.T.B. Dissémination tuberculeuse.
MED. CLIN. 1971 , 57 , N° 6 , 1001
- I41 - LECOULANT TEXIER ARNE
S.T.B.
ANNALES DERM. SYPH. 1962 , 89 , 632 - 33
- I42 - LEMAITRE G. LHERMINE C. MAILLARD JP.
Les angiomyolipomes ou hamartomes du rein.
J. RADIOL. ELECTROL. 1968 , 49 , N° 5 , 315 - 320
- I43 - LEMENAGER J.
Pneumonie interstitielle desquamante et phacomatose
pulmonaire.
A propos d'un cas anatomo clinique.
J. FRANC. MED. CHIR. THORAC. 1971 , 25 , 201 - 10
- I44 - LEREBOUTET J.
La sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE.
REV. du PRAT. 1970 , 20 , N° 28 , 4425 - 26
- I45 - LETCHER RG.
Tuberous sclerosis and lungs
BR. MED. J. 1971 , 3 , 371
- I46 - LOUCHET E. CHOUX M. FIESCHI JB.
A propos d'une forme précoce de S.T.B. Communication
faite à GRENOBLE les 28 et 29 NOV. 1975.
PEDIATRIC 1976 , 31 , (6) , 626

- I47 - LUCAS CJ. DAVIS S.
Tuberous sclerosis with involvement of cervical cord.
LANCET 1965 , 2 , 1217 - 19
- I48 - MACKLER SB. et Col.
Tuberous sclerosis with gingival lesions.
ORAL. SURG. 1972 , 34 , 619 - 24
- I49 - MANSON JI.
Tuberous sclerosis in childhood.
PROC. AUST. ASSOC. NEUROL. 1973 , 9 , 57 - 61
- I50 - MARSHALL D. SAUL GB. SACHS E.
Tuberous sclerosis : a report of sixteen cases in two family trees, revealing genetic dominance.
NEW ENGL. J. MED. 1959 , 261 , 1102 - 1105
- I51 - MARTIN JJ. FLAMENT-DURAND J.
Atrophies systématisées, état marbré et dysplasie diffuse apparentée à la sclérose tubéreuse chez un même sujet atteint de paraplégie spasmodique et oligophrénie.
PSYCHAT. NEUROL. 1965 , 150 , 74 , N° 2
- I52 - MARTINEZ J.
Spasmes en flexion, troubles du rythme cardiaque d'étiologie incertaine. Toxoplasmose ou S.T.B.
ARCH. FRANC. PEDIATR. 1972 , 29 , 434
- I53 - MASTER K. et Col.
Pathophysiology in pulmonary tuberous sclerosis.
N.Y. STATE J. MED. 1974 , 74 (II) , 2000 - 3
- I54 - MEDLEY B.E. et Col.
Tuberous sclerosis.
SEMIN. ROENTGENOL. 1976 , 11 (I) , 35 - 64
- I55 - MENTENOPOULOS G.
Contribution à l'étude anatomo clinique et génétique de la sclérose tubéreuse du 1er âge.
J. GENET. HUMAINE 1970, vol.24 - N° 2, 119 - 142

- I56 - MESMIN F. PLUOT M. GOMEZ M. et Col.
Taches achromiques et S.T.B.
J. AGREGES - JUIN-JUILLET 1973 , 6 , n° 6/7 , 277 - 279
- I57 - MIROUZE J. BAYON P. JAFFIOL C.
L'urémie de la maladie de BOURNEVILLE.
J. UROL. NEPHROL. 1963 , 69 , 639 - 647
- I58 - MONNET P. LANTERNIER J. RACLE MP.
A propos de 3 cas de S.T.B. chez des enfants.
PEDIATRIE 1962 , 17 , 649 - 657
- I59 - MOSAVY SH. et Col.
Letter : tuberous sclerosis : a case report.
S. AFR. MED. J. April 1975 , 49 , 689 - 90
- I60 - MOZZINACCI P. et Col.
S.T.B. avec puberté précoce et lésions osseuses multiples comprenant un rachitisme extensif.
ANNALES DE PEDIATRIE 1962 - 38ème année - 368 - 79
- I61 - NEGULICI E. CRISTODORESEU D.
Un cas de tumeur intra ventriculaire cliniquement asymptomatique au cours d'une S.T.B.
ACTA NEUROL. BELG. 1966 , 66 , 742 - 751
- I62 - NEVIN NC. PEARCE WG.
Diagnostic and genetical aspects of tuberous sclerosis.
J. MED. GENET. 1968 , 5 , 273 - 280
- I63 - NICKEL WR. REED W.R.
Tuberous sclerosis : special reference to the microscopic alterations in the cutaneous hamartomas.
ARCH. DERMA. 1962 , 85 , 209 - 224
- I64 - ODY R. BERGER M.
Phacomatose de BOURNEVILLE. Pringle avec situs inversus double rein de chaque côté et pneumothorax spontané récidivant.
DEUTSC. MED. WOCHENS STUTTGART 1966 , 91 , II , 488 - 90,
492 - 503.

I65 - OLURIN ED.

Tuberous sclerosis : a report of two renal presentation.
BR. J. UROLO. 1971 , 43 , 432 - 438

I66 - ORFILA J.J.

A propos d'un cas de S.T.B. : intérêt de la radiographie.
THESE PARIS 1961 - N° 625

I67 - ORLANDI P.

Rhabdomyoma of the heart with tuberous sclerosis of
the brain and micropolycystic kidney in an infant.
FRACASTORO. sept.oct. 1970 , 63 , 740 - 9 (Italie)

I68 - PALIARD PLAUCHU M. GALY MARTIN NOEL EMERY

Localisations pulmonaires kystiques de la S.T.B. '
LYON MED. 1946 , 175 , 396

I69 - PAMPIGLIONE G.

Electro clinical features of 50 children with tuberous
sclerosis.
ELECTRO ENCEPHALO. CLIN. NEUROPHYSIOL. 1970 , 29 ,
327 - 340.

I70 - PAMPIGLIONE G.

Letter : infantile spasms end subsegment appearance
of tuberous sclerosis syndrome.
LANCET 1975 , 2 (7943) , 10 - 46

I71 - PARIETTI R. et Col.

Angiofibromyolipomes rénaux bilatéraux et S.T.B.
J. UROL. NEPHROL. (PARIS) 1974 , 80 , 207 - 215

I72 - PECKER J. JABOURAUD D. LEMENN G.

Maladie de BOURNEVILLE d'apparition clinique tardive
avec signes radiologiques crâniens typiques et syn-
drome oculaire inhabituel.
BULL. MEM. SOC.MED. HOP. PARIS 1959 , 75 , 983

I73 - PELISSIER J.F. et Col.

Etude ultra structurelle d'une tumeur du noyau caudé,
dans un cas de maladie de BOURNEVILLE.

ARCH. ANAT. PATHOL. 1972 , 20 , 277 - 84

I74 - PERIER O. ACHSLOGH J.

Cure chirurgicale d'une épilepsie focale dans un cas
de S.T.B.

ACTA. NEUROL. BELG. 1965 , 65 , 563 - 578

I75 - PERNOD Cl. TREMEUX A. BRETAGNE M. WORMS A.M.

Tumeurs primitives cardiaques et intra péricardiques
chez l'enfant : à propos de 6 observations du C.H.U.
de NANCY.

J. RADIOL. ELECTRO. 1972 , 53 , N° 2 , 115 - 124

I76 - PERNOD J. EFFANTIN R. FAYOLLE J. DUMONT ROBERT J.M.

S.T.B. : considérations génétiques à propos d'un cas.

REV. FRANC. GYNECO. MARS 1975 , 70 , N° 3 , 191 - 195

I77 PERNOT C.

Rhabdomyome congénital du coeur chez l'enfant.

PED. 1972 (I) , 27 , 5- 17

I78 - PETERS C.

Nursing care study : tuberous sclerosis.

NURS. TIME 1973 , 69 , 1603 - 1604

I79 - PIEBER R. et Col.

Pneumo encephalographic findings for early diagnosis in
tuberous cerebral sclerosis.

PAEDIAT. PAEDOL. 1973 , 8 , 264 - 71 (GERMANY)

I80 - PINHAS A. STEIN R.

En hébreu : les phacomatoses : à propos d'un arbre
généalogique.

HARE FUAH ISRAEL 1967 , 70 , N° 6 , 224 - 7

I81 - PIROT D. et Col.

Formes osseuses de la S.T.B.

QUEST MED. 1965 , 18 , 987

- I82 - PISTONE F.M. BIANCHEDI S.
La sclerosi tuberosa di BOURNEVILLE : contributo clinica di 7 casi pediatrici.
MINERVA PEDIATRICA 1969 , 21 , n° II , 427
- I83 - POIRIER J. RANCUREL G.
La sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE.
CONC. MED. 1968 , 90 , 86II
- I84 - PONS A. FABRE J. COMBES P.F.
Les lésions rénales de la S.T.B.
REV. MED. TOULOUSE 1971 , 7 , 9 , 73I - 44
- I85 - PONSOT L. LYON G.
La sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE. Etude clinique et génétique de 59 observations chez l'enfant.
ARCH. FRANC. PED. 1977 , 34 , 9 , 22
- I86 - PRIMROSE D.A.
Epiloža in twins. A problem of diagnosis and counselling.
J. of MENT. DEF. RESEARCH 1975 , 19 , N° 3 - 4 , 195
- I87 - PRINGLE J.J.
A case of congenital adenoma sebaceum.
BRIT. J. DERM. 1890 , 2 , I
- I88 - PUECH P. LEREBouLET J. BERNARD
Sclérose tubéreuse et tumeurs cérébrales.
REV. NEUROL. 1945 , 77 , 225
- I89 - RAMADE J.
La S.T.B. chez le nourrisson (à propos de 20 observations).
THESE MED. PARIS 1951
- I90 - RAVAUlt P.P. COLOMB D. LEJEUNE E. FRIES D. BOTHIER F. LAURENT C.
Les déterminations osseuses de la S.T.B.
REV. RHUM. 1962 , 29 , 158

I91 - RAYNAL A.

Manifestations osseuses et rénales de la S.T.B.
A propos de 2 observations.

THESE MED. LYON 1969

LYON MED. 1969 , 222 , N° 29 , 141

I92 - RECORDIER A.M. ACQUAVIVA P.

Localisations rénales et pulmonaires au cours d'une S.T.B.

MARSEILLE MED. 1972 , 109 , 569 - 73

I93 - REED WB. NICKEL W.R. CAMPION G.

Internal manifestations of tuberous sclerosis.

ARCH. DERM. 1963 , 87 , 715

I94 - RIZZUTO N. et FERRARI G.

Familial infantile myoclonic epilepsy in a family
suffering from tuberous sclerosis.

EPILEPSIA (AMST) 1968 , 9 , 117 - 125

I95 - ROTH J.C. EPSTEIN C.J.

Infantile spasms and hypopigmented macules. Early
manifestations of tuberous sclerosis.

ARCH. NEUROL. 1971 , 25 , 547 - 551

I96 - ROTT H. et Col.

Genetic counselling in abortive forms of tuberous
sclerosis.

MUNCH. MED. WOCHENSCHR 1975 , 117 (43) , 1721 - 1722

I97 - ROUSSELET G.

Pseudo sarcome du rein lors de la S.T.B.

BULL. SOC. FRANC. DERMATOL. SYPHIL. 1971 , 78 , 91 - 96

I98 - ROUZAUD M. FRANCOIS A.

Sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE et dystrophie osseuse
pagétoïde.

REV. NEUROL. 1955 , 93 , 570

- 199 - ROVERE M. HOARE R.D. PAMPIGLIONE G.
Tuberous sclerosis in children, an EEG study.
DEVELOP. MED. CHILD. NEUROL. 1964 , 6 , 149 - 157.
- 200 - ROYER J. JAGIELLA W.
La S.T.B. et ses manifestations oculaires.
J. MED. BESANCON 1965 , I , 269
- 201 - RUDNICK A. HOSHIND N.
Tuberous sclerosis complex and astrocytoma.
JAMA 1961 , 178 , 73 - 75
- 202 - RUNDLE AT. FANNIN CV. BARTLETT K.
Serum proteins and serum enzymes in tuberous sclerosis.
J. MENT. DEF. RESEARCH 1967 , II , 85
- 203 - RUNDLE A.T.
Serum glycoproteins and tuberous sclerosis.
J. MENT. DEF. RESEARCH 1968 , 12 , (I) , 54 - 62
- 204 - RUNDLE A.T. ATKIN J. SUDELL B.
Serum and tissue proteins in tuberous sclerosis.
1) Serum and red cells polymorphisms
HUMAN GENETIK 1975 , 27 , 15 - 21
- 205 - RUNDLE A.T. ATKIN J. DOLLIMORE J.
Serum and tissue proteins in tuberous sclerosis.
2) Immunoglobulins
HUMAN GENETIK 1975 , 28 , 147
- 206 - RUNDLE A.T.
Serum α 2 macroglobulins levels in tuberous sclerosis.
J. MENT. DEF. RESEARCH 1976 , 20 , 231 - 236
- 207 - RUNDLE A.T.
Plasma acute - phase reactant proteins in tuberous sclerosis.
J. MENT. DEF. RESEARCH 1976 , 20 , 237 - 241

208 - SACREZ R. KLEIN F. JUIF J.G.

S.T.B. : compte rendu de la Société Générale de
Pédiatrie de STRASBOURG du 14 février 1970.

ANNALES DE PED. , 5 .

209 - SALFIELD D.J.

Contribution to the problem of diagnosis tuberous
sclerosis.

ACTA. PAEDOPSYCH. 1961 , 28 , 171 - 177

210 - SANDLER R.

S.T.B. et syndrome de WEST : étude anatomo clinique
d'une observation.

BORDEAUX MED. Nov. 1975 , 20 , 2291 - 2294

211 - SAREEN J.C.

Tuberous sclerosis : clinical endocrine and metabolic
studies.

AMER. J. DES. CHILD. 1972 , 123 , 34 - 39

212 - SCHACHTER

La S.T.B. infanto juvénile : à propos de formes cli-
niques incomplètes.

PROV. MED. 1962 , 30 , 311 - 319

213 - SCHAFFER J.A. BERG R.D. NORMAN D.

Cerebellar calcifications in tuberous sclerosis.

ARCH. NEUROL. 1975 , 32 , 642 - 643

214 - SCHERGNA E. TURINESE A.

L' E E G nella sclerosi tuberosa : osservazioni su
otto casi.

RIV. NEUROL. 1961 , 31 , 1 - 20

215 - SCHMIDT G.W.

Tuberous sclerosis as cause of neuro pathological
symptoms allegedly due to small pox vaccination.

MONATSSCHR KINDER HEILKD 1975 , 123 (9) , 664 - 666

216 - SCHMITT J.

Les formes viscérales de phacomatoses.
THESE MED. NANCY 1958

217 - SCHMITT T. TRIDEN P. KISSEL P.

Les localisations viscérales et endocriniennes des
phacomatoses chez l'enfant.

18ème Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue
Française.

GENEVE 1961 , Vol. 2 , 272 - 291

218 - SEKKAT A.

S.T.B. à propos de 3 cas.

MAROC MED. 1974 , 54 , 581 , 661 - 666

219 - SHEIG R.L. BARNSTEIN P.

Tuberous sclerosis in the adult. An usual case without
mental deficiency of epilpesy.

ARCH. INTERN. MED. 1961 , 108 , 789 - 795

220 - SHELTON R.W.

The incidence of ocular lesion in tuberous sclerosis.

A.M. OPHTALMO. 1975 , 7 (6) , 771 - 774

221 - SIMOPOULOS A.P. BRESLOW A.

Tuberous sclerosis in the newborn.

AM. J. DIS. CHILD. 1966 , III , 313

222 - SINGER K.

Genetic aspect of tuberous sclerosis in a chinese
population.

AM. J. HUMAN. GENET. 1971 , 23 , 33 - 40

223 - SOOD et Col.

Tuberous sclerosis : emphasis on the angiographic
finding.

J. UROL. 1975 , II4 (2) , 185 - 189

224 - STEIFF E.B.

Aspect ophtalmologique des phacomatoses dans l'enfance.
18ème Congrès des Pédiatres de Langue Française.

GENEVE 1961 , Vol. 2 , 221 - 252

225 - TAMURA E. SUZUKI M.

I) Clinical observations of phacomatosis in infancy and childhood.

II) Tuberous sclerosis.

PAEDIAT. UNIV. (TOKYO) 1964 , 10 , 35 - 41

226 - TAYLOR J. N. GENTERS K.

Renal angiomyolipoma and tuberous sclerosis.

J. UROL. 1958 , 79 , 685

227 - THIBAUT J. MANUELIDES E.

Tuberous sclerosis in a premature infant. Report of a case and review of the literature.

NEUROLOGY 1970 , 20 , 139 - 146

228 - TROOST R.T. et Col.

Tuberous sclerosis and Klippel Trenaunay Weber syndrome. Association of two complete phacomatoses in a single individual.

J. NEUROL. NEUROSURG. PSYCH. 1975 , 38 , (5) , 500 - 504

229 - TROUILLAS P.

Histodysplasies

REV. PRAT. 1974 , 24 , 39

230 - TRUC E.

Urémie subaiguë révélatrice de tumeurs rénales bilatérales au cours d'une maladie de BOURNEVILLE.

MONTPELLIER MED. 1963 , 106 , 274

231 - TRUE et Col.

La S.T.B. : à propos d'un cas avec localisation rénale prédominante.

J. UROL. NEPHROL. 1972 , 78 , 270 - 275

232 - TSAKRAKIDES V.

Rhabdomyoma of heart : a report of four cases.

AMER. J. DIS. CHILD. 1974 , 128 , 639 - 646

- 233 - TSUKADA Y. PICKREN J.
Carcinoma of breast and asympomatic tuberous sclerosis.
N.Y.J. MED. 1967 , 67 , 593 - 597
- 234 - VAAS J.
Klinik und erbgang der tuberösen sklerose.
ARCH. PSYCHIAT. NERVENKR 1940 , III , 547 - 614
- 235 - VALLAT M.
Gliome du chiasma et phacomatose : à propos de 2 cas.
BORDEAUX MED. 1972 , 5 , 645 - 650
- 236 - VALLAT C. et Col.
Sclérose tubéreuse avec détermination rénale.
J. UROL. NEPHRO. (PARIS) 1974 , 80 , IO - II , 942 - 945
- 237 - VERMA B.S. TAILLOR M.M.
Familial tuberous sclerosis. A review with report of
three cases.
INDIAN J. PEDIAT. 1965 , 2 , 401 - 410
- 238 - VIAMONTE M. RAVEL R. POLITANO V.
Angiographic findings in a patient with tuberous sclerosis.
AMER. J. ROENTGENOL. 1966 , 98 , 723
- 239 - WALDBAUM R.S.
Sclérose tubéreuse avec angiomyolipome bilatéral du rein.
A propos d'un cas suivi sur 8 ans.
J. UROL. 1971 , 106 (N° 2) , 91 - 96 , 180 - 183
- 240 - WARRACK A.J.N.
Unusual case of tuberous sclerosis.
BRIT. MED. J. 1950 , II , 1367
- 241 - WEDGEWOOD et Col.
Tuberous sclerosis with unilateral involvement of the
maxilla and mandible : a case report.
BRIT. J. ORAL. SURG. 1973 , II , 126 - 130

- 242 - WEILL B.
S.T.B. et anévrisme de l'aorte. A propos de 2 observations.
THESE MED. LYON 1971 N° 84
- 243 - WENZL LAGOS ALBERS
Tuberous sclerosis presenting as polycystic kidneys and seizures in an infant.
THE J. OF. PEDIAT. 1970 , 77 (N° 4) , 673
- 244 - WHITAKER P.M.
Radiological manifestations in tuberous sclerosis.
BRIT. J. RADIOLOG. 1959 , 32 , 152 - 156
- 245 - WILDI E.
Lésions cérébrales de la maladie de BOURNEVILLE.
J. DE GENETIQUE HUMAINE 1975 - Vol. 23 suppl. , 187 - 192
- 246 - WILKINS R.M. BRODY I.A.
Tuberous sclerosis.
ARCH. NEUROL. 1970 , 22 (5) , 475 - 477
- 247 - WILLEMIN GLOG MENUT G. GIBERT R.
Les limites nosologiques et le pronostic de la maladie des signes en flexion.
SEM. HOP. PARIS (ANNALES PED.) 1958 , 34 , 1167
- 248 - WILLIAM C. MOBLEY AC, SERVER DOUGLAS N.
Nerve growth factor.
THE NEW ENGLAND J. OF MEDICINE 1977 - Vol. 297 , 20 & 21 ,
1096 - 1103,
1149 - 1157.
- 249 - YAMAMOTO et Col.
A case of BOURNEVILLE PRINGLE disease.
FOLIO OPHTALMOL. JAP. 1972 , 23 , 130 - 135
- 250 - ZAREMBA
Tuberous sclerosis : a clinical and genetical investigation.
J. MENTAL. DEF. RESEARCH 1968 , 12 , 63 - 80.

CLASSIFICATION BIBLIOGRAPHIQUE EN FONCTION DES ATTEINTES
ET DES DONNEES EMBRYOGENETIQUES.

I - Sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE et PHACOMATOSES :

8 - 9 - 14 - 16 - 17 - 22 - 24 - 27 - 29 - 32 -
35 - 39 - 47 - 48 - 52 - 54 - 55 - 58 - 62 - 64 -
65 - 66 - 68 - 70 - 71 - 78 - 81 - 85 - 89 - 90 -
91 - 92 - 100 - 106 - 109 - 110 - 116 - 120 - 124 -
126 - 129 - 131 - 134 - 136 - 137 - 140 - 141 -
144 - 146 - 149 - 150 - 151 - 153 - 154 - 155 -
158 - 159 - 160 - 162 - 164 - 172 - 178 - 180 -
182 - 183 - 185 - 186 - 189 - 193 - 199 - 208 -
209 - 211 - 212 - 215 - 216 - 218 - 219 - 221 -
225 - 227 - 228 - 234 - 237 - 240 - 246 - 247 -
249 - 250.

2 - Données embryologiques.

26 - 229 - 248

3 - Génétique.

27 - 34 - 37 - 57 - 82 - 102 - 150 - 155 - 162 -
176 - 180 - 185 - 186 - 196 - 222 - 237 - 250.

4 - Atteinte neurologique.

3 - 4 - 10 - 12 - 18 - 19 - 20 - 21 - 25 - 28 -
29 - 30 - 31 - 38 - 51 - 63 - 67 - 69 - 76 - 86 -
87 - 95 - 98 - 105 - 111 - 115 - 121 - 122 - 123 -
130 - 139 - 147 - 151 - 152 - 170 - 173 - 174 -
179 - 188 - 194 - 195 - 199 - 201 - 210 - 213 -
214 - 215 - 235 - 245 - 247.

5 - Atteintes viscérales.

a) Cutanée

2I - 36 - 42 - 45 - 60 - 63 - 77 - 78 - 80 -
93 - 96 - IO7 - II8 - I26 - I27 - I28 - I48 -
I56 - I63 - I87 - I95 - 2I6.

b) Rénale.

I - 6 - I5 - 33 bis - 43 - 44 - 5I - 59 - 79 -
83 - 94 - IOI - II9 - I35 - I42 - I57 - I64 -
I65 - I7I - I84 - I9I - I92 - I97 - 2I6 - 2I7 -
226 - 230 - 23I - 236 - 239 - 243.

c) Oculaire.

5 - 38 - 56 - 57 - IO3 - IO5 - II3 - I72 - 200 -
2I6 - 2I7 - 220 - 224 - 235.

d) Osseuse

II - 50 - 53 - 72 - 97 - 99 - IOI - IO7 - IO8 -
II4 - I35 - I60 - I66 - I69 - I72 - I8I - I90 -
I9I - I98 - 2I6 - 2I7 - 223 - 238 - 24I - 244 .

e) Cardio vasculaire.

2 - 7 - 49 - 74 - 84 - 88 - IO4 - II7 - I33 -
I38 - I52 - I6I - I67 - I75 - I77 - 2I6 - 2I7 -
228 - 232 - 242.

f) Pulmonaire.

I3 - 33 - 6I - 75 - I43 - I53 - I64 - I68 -
I92 - 2I6 - 2I7.

g) Intestinale.

73 - 2I6 - 2I7.

TABLE DES MATIERES

<u>PREMIERE PARTIE : PRESENTATION</u>	3
A : Historique	4
B : Embryo pathogénie	5
C : Matériel et méthodes	10
 <u>DEUXIEME PARTIE : LES OBSERVATIONS</u>	 12
 <u>TROISIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE</u>	 83
 I - <u>ETUDE DES ENTITES CLINIQUES</u>	 83
A - <u>Les signes cardinaux</u>	83
A I : Les signes cutanés	83
A II : Signes cutanés caractéristiques de la S.T.B.	83
A III : Adénomes de PRINGLE	83
A II2 : Tumeurs de KOENEN	84
A 12 : Signes cutanés communs à d'autres phacomatoses	85
A 121 : Taches achromiques	85
A 122 : Taches "café au lait"	86
A 123 : Taches "peau de chagrin"	87
A 124 : Molluscum pendulum	87
A 125 : Angiomes	87
A 126 : Lipomes	87
A 127 : Naevi	90
A 2 : Les troubles neuro psychiques	90
A 2I : Les troubles de l'électrogénèse	90
A 2II : Syndrome de WEST et syndrome de LENNOX GASTAUD	91
A 2I2 : Notre étude	92
A 2I3 : Conclusion	96
A 22 : L'arriération mentale	96

A 3 : Les calcifications intra-	
crâniennes	99
A 4 : Les signes oculaires	I03
A 41 : Le phacome	I03
A 42 : Les taches rétinienne	I03
A 43 : Notre étude	I03
 B - <u>Les formes cliniques</u>	I06
B I : Formes de début et selon l'âge	I06
B II : Formes avec malformations	
cérébrales	I06
B I2 : Signes cutanés précoces	I06
B I3 : Troubles neuropsychiques précoces	I07
B I4 : Rôle de la vaccination	I07
 B 2 : Formes viscérales	I07
B 21 : Atteinte rénale et urogénitale	I08
B 22 : Atteinte cardiovasculaire	I12
B 23 : Atteinte pulmonaire	I16
B 24 : Formes osseuses	I21
B 25 : Formes digestives	I24
B 26 : Formes endocriniennes	I24
 B 3 : Formes frustes	I24
B 4 : Formes de passage et associations	
entre phacomatoses.	I27
 II - <u>DIAGNOSTIC - SURVEILLANCE - TRAITEMENT</u>	I28
A - <u>Diagnostic</u>	
A I : Données cliniques	I28
A 2 : Investigations paracliniques	I28
A 3 : Données biologiques	I31
A 4 : En pratique clinique	I32
B - <u>Surveillance</u>	I34
C - <u>Traitement</u>	I35
 III - <u>EVOLUTION - PRONOSTIC</u>	I37

QUATRIEME PARTIE - ETUDE ANATOMO - PATHOLOGIQUE

A - Lésions cérébrales	I43
B - Lésions cutanées	I45
C - Lésions viscérales	I46
D - Lésions rétinienes	I47
E - Données anatomo-pathologiques recueillies au cours de cette étude.	I48

CINQUIEME PARTIE - ETUDE GENETIQUE - CONSEIL GENETIQUE

A - Etude génétique	I52
A 1 : Pénétrance	I52
A 2 : Pléiotropie	I52
A 3 : Fréquence	I53
A 4 : Taux de mutation	I53
A 5 : Cas isolé	I53
A 6 : Sexe	I54
A 7 : Caryotype	I54
A 8 : Variations raciales	I54
B - Conseil génétique	I55

SIXIEME PARTIE - CONCLUSION

I57

BIBLIOGRAPHIE

I59

